

DIE ORNITHIN-CARBAMYL-TRANSFERASE
ALS DIAGNOSTIKUM VON HEPATOPATHIEN
DES HUNDES

ELISABETH LOHSS

1986

*Diss
München*

Aus der Medizinischen Tierklinik
Lehrstuhl für Innere Krankheiten des Pferdes und der
kleinen Haustiere sowie für Gerichtliche Tiermedizin
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Wilfried Kraft

**Die Ornithin-Carbamyl-Transferase
als Diagnostikum
von Hepatopathien des Hundes**

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Elisabeth L o h s s
aus
Stuttgart

München 1986

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. H. Zucker

Referent: Prof. Dr. W. Kraft

Korreferent: Prof. Dr. D. Giesecke

Tag der Promotion: 28. Februar 1986

INHALTSVERZEICHNIS

Se.	Bezeichnung	Seite
III.	Liberalismus	3
I.	Die Natur	4
1.1.	Grundgesetze der Natur	5
1.2.	Physikalische und mathematische Natur	6
1.3.	Die Geschichtswissenschaft	7
1.4.	Die Geschichtswissenschaften	8

Meinen Eltern

II.	Die Natur	9
2.1.	Physikalische Naturwissenschaft	10
2.2.	Mathematische Naturwissenschaft	11
2.3.	Chemische Naturwissenschaft	12
2.4.	Biologische Naturwissenschaft	13
2.5.	Medizinische Naturwissenschaft	14
2.6.	Geographische Naturwissenschaft	15
2.7.	Historische Naturwissenschaft	16
2.8.	Geographische Naturwissenschaft	17
2.9.	Historische Naturwissenschaft	18
2.10.	Geographische Naturwissenschaft	19
2.11.	Historische Naturwissenschaft	20
2.12.	Geographische Naturwissenschaft	21
2.13.	Historische Naturwissenschaft	22
2.14.	Geographische Naturwissenschaft	23
2.15.	Historische Naturwissenschaft	24
2.16.	Geographische Naturwissenschaft	25
2.17.	Historische Naturwissenschaft	26
2.18.	Geographische Naturwissenschaft	27
2.19.	Historische Naturwissenschaft	28
2.20.	Geographische Naturwissenschaft	29
2.21.	Historische Naturwissenschaft	30
2.22.	Geographische Naturwissenschaft	31
2.23.	Historische Naturwissenschaft	32
2.24.	Geographische Naturwissenschaft	33
2.25.	Historische Naturwissenschaft	34
2.26.	Geographische Naturwissenschaft	35
2.27.	Historische Naturwissenschaft	36
2.28.	Geographische Naturwissenschaft	37
2.29.	Historische Naturwissenschaft	38
2.30.	Geographische Naturwissenschaft	39
2.31.	Historische Naturwissenschaft	40
2.32.	Geographische Naturwissenschaft	41
2.33.	Historische Naturwissenschaft	42
2.34.	Geographische Naturwissenschaft	43
2.35.	Historische Naturwissenschaft	44
2.36.	Geographische Naturwissenschaft	45
2.37.	Historische Naturwissenschaft	46
2.38.	Geographische Naturwissenschaft	47
2.39.	Historische Naturwissenschaft	48
2.40.	Geographische Naturwissenschaft	49
2.41.	Historische Naturwissenschaft	50
2.42.	Geographische Naturwissenschaft	51
2.43.	Historische Naturwissenschaft	52
2.44.	Geographische Naturwissenschaft	53
2.45.	Historische Naturwissenschaft	54
2.46.	Geographische Naturwissenschaft	55
2.47.	Historische Naturwissenschaft	56
2.48.	Geographische Naturwissenschaft	57
2.49.	Historische Naturwissenschaft	58
2.50.	Geographische Naturwissenschaft	59
2.51.	Historische Naturwissenschaft	60
2.52.	Geographische Naturwissenschaft	61
2.53.	Historische Naturwissenschaft	62
2.54.	Geographische Naturwissenschaft	63
2.55.	Historische Naturwissenschaft	64
2.56.	Geographische Naturwissenschaft	65
2.57.	Historische Naturwissenschaft	66
2.58.	Geographische Naturwissenschaft	67
2.59.	Historische Naturwissenschaft	68
2.60.	Geographische Naturwissenschaft	69
2.61.	Historische Naturwissenschaft	70
2.62.	Geographische Naturwissenschaft	71
2.63.	Historische Naturwissenschaft	72
2.64.	Geographische Naturwissenschaft	73
2.65.	Historische Naturwissenschaft	74
2.66.	Geographische Naturwissenschaft	75
2.67.	Historische Naturwissenschaft	76
2.68.	Geographische Naturwissenschaft	77
2.69.	Historische Naturwissenschaft	78
2.70.	Geographische Naturwissenschaft	79
2.71.	Historische Naturwissenschaft	80
2.72.	Geographische Naturwissenschaft	81
2.73.	Historische Naturwissenschaft	82
2.74.	Geographische Naturwissenschaft	83
2.75.	Historische Naturwissenschaft	84
2.76.	Geographische Naturwissenschaft	85
2.77.	Historische Naturwissenschaft	86
2.78.	Geographische Naturwissenschaft	87
2.79.	Historische Naturwissenschaft	88
2.80.	Geographische Naturwissenschaft	89
2.81.	Historische Naturwissenschaft	90
2.82.	Geographische Naturwissenschaft	91
2.83.	Historische Naturwissenschaft	92
2.84.	Geographische Naturwissenschaft	93
2.85.	Historische Naturwissenschaft	94
2.86.	Geographische Naturwissenschaft	95
2.87.	Historische Naturwissenschaft	96
2.88.	Geographische Naturwissenschaft	97
2.89.	Historische Naturwissenschaft	98
2.90.	Geographische Naturwissenschaft	99
2.91.	Historische Naturwissenschaft	100
2.92.	Geographische Naturwissenschaft	101
2.93.	Historische Naturwissenschaft	102
2.94.	Geographische Naturwissenschaft	103
2.95.	Historische Naturwissenschaft	104
2.96.	Geographische Naturwissenschaft	105
2.97.	Historische Naturwissenschaft	106
2.98.	Geographische Naturwissenschaft	107
2.99.	Historische Naturwissenschaft	108
3.	Die Natur	109

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Literatur	2
1. Die Leber	2
1.1. Stoffwechselaufgaben der Leber	2
1.2. Morphologische und funktionelle Struktur	3
1.3. Die Harnstoffsynthese	4
1.4. Die Harnstoffelimination	7
2. Die Ornithin-Carbamyl-Transferase (OCT)	7
2.1. Funktion im Stoffwechsel	7
2.2. Biochemische Eigenschaften	8
2.3. Stabilität im Serum	8
2.4. Methoden zur Bestimmung	9
2.4.1. Arsenolysemethode	10
2.4.2. Synthesemethode	11
2.4.3. Methodenvergleich	13
2.5. Enzymverteilung im Organismus	14
2.5.1. Verteilung in Organen	14
2.5.2. Aktivität im Serum gesunder Menschen und Tiere	15
2.5.3. Spezifische Veränderungen der Serum- enzymaktivität innerhalb des Norm- bereichs	20
2.5.4. Lokalisation der OCT in der Zelle	21
2.6. Reaktion der OCT bei Leberschädigung	21
2.6.1. Mechanismen der Enzymaktivitäts- änderung	21
2.6.1.1. Enzymfreisetzung	21
2.6.1.2. Halbwertszeit	22
2.6.1.3. Elimination	22

	Seite
2.6.2. Die OCT beim Menschen	23
2.6.2.1. Primäre Hepatopathien	23
2.6.2.1.1. Akute Hepatopathien	23
2.6.2.1.2. Chronische Hepatopathien	24
2.6.2.1.3. Tumoröse Erkrankungen	25
2.6.2.1.4. Intoxikationen	25
2.6.2.1.5. Hepatotoxizität von Pharmaka	26
2.6.2.2. Sekundäre Hepatopathien	26
2.6.2.3. Enzymopathien	27
2.6.3. Die OCT bei Tieren	28
2.6.3.1. Untersuchungen bei experimentellen Leberschädigungen	28
2.6.3.1.1. Akute Leberzellnekrose	28
2.6.3.1.2. Chronische Leberzellnekrose	30
2.6.3.1.3. Extrahepatische Cholestase	31
2.6.3.1.4. Virushepatitis	32
2.6.3.1.5. Intoxikationen	32
2.6.3.1.6. Auswirkungen der Fütterung auf die OCT-Aktivität	33
2.6.3.2. Untersuchungen bei spontanen Erkrankungen von Tieren	34
3. Diagnostik von Lebererkrankungen	36
3.1. Klinische Symptome	36
3.2. Labordiagnostik von Hepatopathien	37
3.2.1. Enzymdiagnostik	37
3.2.2. Vergleich der OCT-Aktivität mit den Aktivitäten anderer Enzyme	39
3.2.2.1. OCT und Transaminasen: AST und ALT	39
3.2.2.2. OCT und GLDH	41
3.2.2.3. OCT und SDH	42
3.2.2.4. OCT und AP	43
3.2.2.5. OCT und GGT	44
3.3. Vergleich der OCT-Aktivitäten mit histo- logischen Befunden von Lebergewebe	45

	Seite
III. Eigene Untersuchungen	47
1. Material und Methodik	47
1.1. Material	47
1.1.1. Proben	47
1.1.2. Hunde	47
1.1.2.1. Gesunde Hunde	47
1.1.2.2. Kranke Hunde	48
1.2. Methodik	59
1.2.1. Enzymbestimmungen	59
1.2.1.1. Vergleichsenzyme	59
1.2.1.1.1. Aktivität der AST	59
1.2.1.1.2. Aktivität der ALT	60
1.2.1.1.3. Aktivität der GLDH	60
1.2.1.1.4. Aktivität der GGT	60
1.2.1.1.5. Aktivität der AP	61
1.2.1.1.6. Aktivität der SDH	61
1.2.1.2. Aktivität der OCT	61
1.2.1.2.1. Bestimmung der OCT-Aktivität mit einer Testkombination der Pa. Bio Mérieux	62
1.2.1.2.2. Bestimmung der OCT-Aktivität nach einem nicht standardisierten Testverfahren	65
1.2.2. Untersuchungen zur Haltbarkeit der OCT-Aktivität im Serum	68
1.2.2.1. Haltbarkeit der Enzymaktivität bei -20°C	69
1.2.2.2. Haltbarkeit der Enzymaktivität bei wiederholtem Tiefgefrieren	69
1.2.2.3. Haltbarkeit der Enzymaktivität bei 4°C	69
1.2.2.4. Haltbarkeit der Enzymaktivität bei 20°C	70

	Seite
2. Ergebnisse	70
2.1. Vergleich der Methoden	70
2.1.1. Enzymaktivitäten	70
2.1.2. Qualitätskontrolle	74
2.1.2.1. Präzision und Richtigkeit von Tag zu Tag	74
2.1.2.2. Präzision in der Reihe	75
2.1.2.3. Präzision der Doppelbestimmungen	76
2.1.3. Technische Unterschiede in der Durchführung der Bestimmung	76
2.1.3.1. Reagenzien	76
2.1.3.2. Geräte	77
2.1.3.3. Haltbarkeit der Reaktionslösungen	78
2.1.3.4. Arbeitsgang	78
2.1.4. Konsequenz	78
2.2. Haltbarkeit der OCT-Aktivität im Serum	79
2.2.1. Haltbarkeit der Enzymaktivität bei -20°C	79
2.2.2. Haltbarkeit der Enzymaktivität bei wiederholtem Tiefgefrieren	82
2.2.3. Haltbarkeit der Enzymaktivität bei 4°C	83
2.2.4. Haltbarkeit der Enzymaktivität bei 20°C	84
2.3. Die OCT beim Hund	86
2.3.1. Untersuchungen bei gesunden Hunden	86
2.3.1.1. Bestimmung des Referenzbereiches	86
2.3.1.2. Untersuchungen zur Häufigkeits- verteilung	87
2.3.1.3. Geschlechtsabhängigkeit	87
2.3.2. Untersuchungen bei kranken Hunden	88

	Seite
2.3.2.1.	Aktivitäten der OCT im Vergleich zu denen der Enzyme AST, ALT, SDH, GLDH, AP, GGT in den einzelnen Krankheitsgruppen 88
2.3.2.2.	Aktivitäten der OCT und der Ver- gleichsenzyme bei Hunden mit sekundärer Hepatopathie 153
2.3.2.3.	Vergleich der Aktivitäten der OCT und der Vergleichsenzyme bei primärer und sekundärer Hepatopathie 158
2.3.2.4.	Aktivitäten der OCT und der Ver- gleichsenzyme bei allen nicht vorbehandelten kranken Hunden 159
2.3.2.5.	Vergleich der OCT-Aktivitäten mit Sektions- und Biopsiefunden 164
2.3.3.	Vergleich der OCT-Aktivitäten gesunder mit denen kranker Hunde ohne Hepatopathie 168
IV.	Diskussion 169
1.	Methodik der Bestimmung 169
2.	Stabilität der OCT-Aktivität im Serum 172
3.	OCT-Aktivitäten bei gesunden Hunden 174
4.	OCT-Aktivitäten bei kranken Hunden 175
V.	Zusammenfassung 190
	Summary 193
VI.	Literaturverzeichnis 196
	Danksagung 220
	Lebenslauf 221

ABKÜRZUNGEN

ALT	Alanin-Amino-Transferase
AP	Alkalische Phosphatase
ARG	Arginase
AS	Argininosuccinase
ASS	Argininosuccinat-Synthetase
AST	Aspartat-Amino-Transferase
B	Biopsie
BSP	Bromsulfonphthalein-Test
CCl ₄	Tetrachlorkohlenstoff
CS	Carbamylphosphat-Synthetase
CV	Variationskoeffizient
D	Diagnose
E.C.	Enzyme Code
GE	Gastroenteritis
GLDH	Glutamat-Dehydrogenase
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
HWZ	Halbwertszeit
m	männlich
M. Berg	Methode Bergmeyer
M. Bio	Methode Bio Mérieux
n	Anzahl der Fälle
NH ₃	Ammoniak
OCT	Ornithin-Carbamyl-Transferase
p. appl.	post applicationem
p. inf.	post infectionem
p. lig.	post ligationem
PPZ	periportale Zone
PVZ	perivenöse Zone
S	Sektion
SD	Standardabweichung
SDH	Sorbit-Dehydrogenase
ÜZ	Übergangszone
w	weiblich
$\bar{x}$	Mittelwert

I. EINLEITUNG

Seit es P. REICHARD (1957) gelungen war, die Ornithin-Carbamyl-Transferase (OCT, E.C. 2.1.3.3.) aus Leberhomogenat zu isolieren und ihre außergewöhnlich hohe Leberspezifität nachzuweisen, wurde dieses Enzym zunächst zahlreichen klinischen und experimentellen Untersuchungen unterworfen. Im Vordergrund standen dabei Enzymbestimmungen bei spontanen Lebererkrankungen des Menschen und bei experimentellen Leberschädigungen von Tieren. Aufgrund der aufwendigen Analysemethoden geriet das Enzym aber als Diagnostikum schnell wieder in Vergessenheit, ohne jemals bei spontan erkrankten Tieren, insbesondere bei Hunden, in größerem Umfang untersucht worden zu sein.

Trotz umfangreicher Studien an der I. Medizinischen Tierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München zur Diagnostik von hepatobiliären Erkrankungen bei Tieren anhand verschiedenster Serummerkmale konnte bisher kein Enzym gefunden werden, das der bei der OCT beschriebenen Leberspezifität gleichkommt. Ziel dieser Arbeit ist es daher, die diagnostische Aussagekraft dieses Enzyms bei spontanen Leberschädigungen von Hunden zu prüfen, wozu die Enzymaktivität im Serum gesunder sowie kranker Hunde mit und ohne Zeichen einer Hepatopathie bestimmt wurde. Zur Relativierung der Meßergebnisse dienten als Vergleichsparameter sechs weitere Enzyme, die ebenfalls in der Leber vorkommen und beim Hund zur Leberdiagnostik herangezogen werden.

Da bei den Messungen der OCT bisher mehrere Untersuchungsverfahren angewandt wurden, sollten drei verschiedene Bestimmungsmethoden miteinander verglichen

werden. Außerdem war die Stabilität des Enzyms im Serum unter verschiedenen Lagerungsbedingungen zu testen. Zu dem laufenden Forschungsprojekt der Diagnostik und Therapie von Hepatopathien bei Tieren an der I. Medizinischen Tierklinik der Universität München soll die vorliegende Arbeit einen Beitrag leisten.

II. L I T E R A T U R

1. DIE LEBER

1.1. Stoffwechselaufgaben der Leber

Die Leber stellt das zentrale Organ für den Stoffwechsel des Körpers dar. Funktionen im Kohlenhydrat-, Protein-, Lipid- und Nukleotidstoffwechsel gehören ebenso zu ihren Funktionen wie die Entgiftung und Ausscheidung von Stoffwechselendprodukten, Fremd- und Giftstoffen, die Bildung von Blutgerinnungsfaktoren und anderen Plasmaproteinen. Darüberhinaus fungiert sie als exokrine Drüse, deren Produkte im Dienste der Verdauung stehen.

Als Bestandteil des Retikuloendothelialen Systems ist sie ein Organ der Abwehr, gleichzeitig aber auch ein Speicherort für Blut, Glykogen, Proteine, Vitamine und Spurenelemente wie Eisen, Kupfer, Zink und Mangan (SPÖRRI, 1976; SCHMID, 1982).

Aufgrund dieser vielfältigen Funktionen steht die Tätigkeit der Leber in enger Wechselbeziehung mit der aller übrigen Organe. Eine Lebererkrankung hat deshalb fast immer auch Auswirkungen auf die Funktionsfähigkeit anderer Organe und umgekehrt (SPÖRRI, 1976).

1.2. Morphologische und funktionelle Struktur

Zur Erfüllung dieser mannigfaltigen Aufgaben vereinigt die Leber vier strukturelle Systeme:

- 1) das Parenchym der Leberzellen (79,8 Vol. %),
- 2) das Drainagesystem der ableitenden Gallenwege (1,6 Vol %),
- 3) das System der Blutgefäße und
- 4) das Retikuloendotheliale Abwehr- und Speichersystem (zusammen 16,6 Vol %) verbunden durch Bindegewebe (1,6 Vol %) (POPPER et al., 1961).

Die funktionelle Einheit der Leber ist der Leberacinus, nach RAPPAPORT (1960) ein mikroskopisches Klümpchen von Lebergewebe, das um eine Achse, bestehend aus Endverzweigungen der afferenten Gefäße der Arteria hepatica und der Vena portae sowie einem terminalen Gallengang, angeordnet ist. Die Leberzellen sind in Balken senkrecht zu dieser Achse und radiär zum Sammelgefäß, der Zentralvene, die Blut von mehreren Acini aufnimmt und das Zentrum eines Leberläppchens bildet, angeordnet. Entsprechend des beim Durchfluß des Leberacinus von den afferenten Gefäßen zur Zentralvene hin abnehmenden Sauerstoff-, Hormon- und Substratgehaltes im Blut weisen die Leberzellen unterschiedliche Gehalte an Enzymen und subzellulären Strukturen auf, was die Grundlage für die von RAPPAPORT (1960) aufgestellte Einteilung des Leberacinus in drei unterschiedliche "metabolische" Zonen bildet, die er dem Blutstrom folgend als

- Zone 1, periportale Zone (PPZ, um die afferenten Gefäße),
- Zone 2, Übergangszone (ÜZ),
- Zone 3, perivenöse Zone (PVZ, nächst der Zentralvene), bezeichnet (RAPPAPORT, 1960).

In der PPZ finden sich bevorzugt Enzyme der Glykogenolyse, des Zitratzyklus und der Atmungskette, die die Energie für die ebenfalls dort stattfindende Fettsäureoxidation und den Aminosäureabbau liefern (REITH, et al. 1967; F. W. SCHMIDT, 1978).

In der PVZ dagegen sind vor allem die Enzyme der Glykolyse und Lipogenese lokalisiert, da diese Prozesse zum Teil auch anaerob ablaufen können (JUNGERMANN et al. 1978). Die Qualität des Blutes nimmt von Zone 1 zu Zone 3 hin ab; gleichzeitig wird die Resistenz der Leberzellen gegenüber Schädigungen schlechter. Das bedeutet, daß die Zellen der PPZ die letzten sind, die durch Schäden zugrunde gehen und die ersten, die regenerieren (RAPPAPORT, 1960).

Die Zonenübergänge sind fließend, die Einteilung mehr funktionell denn strukturell und die Ausdehnung der Zonen von der Stoffwechsellage abhängig (JUNGERMANN et al., 1978).

1.3. Die Harnstoffsynthese

Bereits im Jahre 1932 zeigten KREBS und HENSELEIT, daß Leberstücke aus Kohlendioxid (CO_2) und Ammoniak (NH_3) Harnstoff bilden und formulierten den nach ihnen benannten Harnstoff- oder Krebs-Henseleit-Zyklus. Daß dieser Vorgang nur in der Leber von Säugetieren stattfindet, stellten GRISOLIA und COHEN (1951) fest. Kurze Zeit später charakterisierten sie die weiteren enzymatischen Schritte der Harnstoffsynthese (GRISOLIA et al., 1953, RATNER et al., 1953), den wichtigsten Weg, über den NH_3 aus dem Organismus eliminiert wird (ERBERSDOBLER, 1976). Das hier entgiftete NH_3 stammt hauptsächlich aus zwei Quellen:

- 1) aus dem Dickdarm, wo durch Abbau von endogen gebildetem Harnstoff und von Nahrungsprotein NH_3 entsteht, das resorbiert wird und über die Pfortader in einer Konzentration von 350 $\mu\text{g}/\text{dl}$ bei Hunden bzw. 700 $\mu\text{g}/\text{dl}$ bei Katzen zur Leber gelangt (STROMBECK, 1979),
- 2) aus dem im endogenen Aminosäurestoffwechsel durch oxidative Desaminierung in der Leber selbst entstandenen NH_3 (BUDDECKE, 1977; JUNGERMANN et al., 1978; SIEGENTHALER, 1982).

Die Harnstoffbildung ist ein endergonischer Prozeß und von energieliefernden Reaktionen abhängig, wozu der Harnstoffzyklus sowohl funktionell als auch räumlich eng mit dem Zitratzyklus verbunden ist. Die meisten der hierzu benötigten Enzyme sind daher, wie auch die Enzyme des Zitratzyklus und der Atmungskette, in den Mitochondrien lokalisiert (KREBS et al., 1932; GRISOLIA et al., 1951; BUDDECKE, 1977).

In Abbildung 1 ist die Beziehung des Harnstoffzyklus zu anderen Stoffwechselwegen schematisch dargestellt.

Als Bilanz des Harnstoffzyklus werden aus zwei Molekülen NH_3 und einem Molekül CO_2 ein Molekül Harnstoff und ein Molekül H_2O gebildet. Dabei erfolgt die Aufnahme des NH_3 in den Zyklus auf zwei verschiedenen Wegen:

- 1) NH_3 aus dem Aminosäureabbau wird über Carbamylphosphat eingeschleust,
- 2) aus dem Darm resorbiertes NH_3 gelangt über Aspartat in den Zyklus (JUNGERMANN et al., 1978).

Das Schrittmacherenzym der Harnstoffsynthese ist die Arginase (BUDDECKE, 1977).

Aufgrund des unterschiedlichen Enzymgehaltes der drei "metabolischen" Zonen stellten JUNGERMANN et al. (1978) die Hypothese auf, daß die Harnstoffbildung des aus dem Abbau von AS entstandenen NH_3 vorwiegend in der PPZ erfolgt, während die Harnstoffsynthese aus intestinal resorbiertem NH_3 hauptsächlich im Zentrum des Läppchens (PVZ) stattfindet. Diese Annahme wird unterstützt durch die Tatsache, daß peripher eine höhere OCT-Konzentration, dagegen im zentralen Bereich des Leberläppchens eine höhere GLDH-Konzentration gefunden wird (SHANK et al., 1959; MIZUTANI, 1968). Die Kapazität der Leber, NH_3 in Harnstoff umzuwandeln, ist speziesspezifisch unterschiedlich so groß, daß nach Durchfluß durch die Leber in der Vena hepatica bei Mensch und Tier nur noch ca. 75 $\mu\text{g/dl}$ NH_3 gemessen werden (STROMBECK, 1979; SIEGENTHALER, 1982).

1.4. Die Harnstoffelimination

Etwa ein Fünftel des Harnstoffs in der Vena hepatica gelangt über den Blutweg in den Darm zurück und wird dort durch bakterielle Ureasen wieder zu NH_3 gespalten (enterohepatischer Kreislauf), der Rest wird über die Nieren mit dem Urin ausgeschieden (STROMBECK, 1979).

2. DIE ORNITHIN-CARBAMYL-TRANSFERASE (OCT, E.C. 2.1.3.3.)

2.1. Funktion im Stoffwechsel

Die OCT katalysiert im Harnstoffzyklus den ersten Reaktionsschritt, bei dem aus Carbamylphosphat und Ornithin in einem reversiblen Vorgang Citrullin ge-

bildet wird (siehe auch Schema Seite 6).

Sie ist damit zusammen mit anderen Enzymen für die Entgiftung von Ammoniak und die Synthese von Harnstoff zuständig.

2.2. Biochemische Eigenschaften

Das Enzym ist in hohem Maß substratspezifisch für Ornithin und Carbamylphosphat bzw. für Citrullin (BURNETT et al., 1957; LORENTZ et al., 1971b; BUDDECKE, 1977). Die maximale Enzymaktivität wird in vitro erst bei Substratkonzentrationen von ≥ 6 mmol/l Ornithin und ≥ 10 mmol/l Carbamylphosphat erreicht. Die Reaktionsgeschwindigkeit ist direkt proportional zur Temperatur in einem Bereich zwischen 31° und 50°C. Das pH-Optimum beträgt 7,65 sowohl im Serum, als auch im Lebergewebe. (LORENTZ et al., 1971b). Das Molekulargewicht wird mit 150.000 (CURTIS et al., 1972) bzw. 108.000 (BOYD, 1983) angegeben.

2.3. Stabilität im Serum

Die Enzymaktivität der OCT soll im Serum sehr stabil und unempfindlich gegen andere Blutbestandteile sein.

Die Aktivität bleibt konstant

bei 25°C : 7 Tage (CERIOTTI, 1973),

bei 4°C : mindestens eine Woche (REICHARD et al., 1958; KULHANEK et al., 1963; LARTILLOT et al., 1972),

bei -20°C : mehrere Monate (CERIOTTI, 1969) bzw. länger als ein Jahr (REICHARD et al., 1958).

Durch wiederholtes Auftauen und Einfrieren nimmt die Aktivität ab (REICHARD, 1958; SNODGRAS et al., 1969). Widersprüchliche Angaben dazu machen DOTTA et al. (1973), die eine Aktivitätsabnahme von über 50 % nach einem Monat bei Tiefgefrierlagerung (-20°C) angeben.

Das Enzym wird nicht beeinflusst durch:

- Hämolyse (CERIOTTI, 1973; DOTTA et al., 1973),
- Suspensionen von Staphylokokken, E. coli, Proteus (MORETTI et al., 1960),
- Zusätze von Heparin, Citrat oder Oxalat (REICHARD et al., 1958),
- Harnstoff bei urämischen Patienten (CERIOTTI, 1973),
- Ammoniak (CERIOTTI, 1973),
- andere Aminosäuren (CERIOTTI, 1973),
- Extraktion der Lipide mit Äther (LORENTZ, 1971a).

Ein Einfluß von Medikamenten wurde bisher nicht beobachtet, ist jedoch nicht auszuschließen (CERIOTTI, 1973).

Alkohol im Serum senkt die Enzymaktivität (MORETTI et al., 1960).

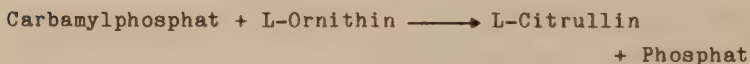
2.4. Methoden zur Bestimmung

Da die von der OCT katalysierte Reaktion reversibel ist, haben sich zwei grundsätzlich verschiedene Bestimmungsmethoden entwickelt:

- 1) die Arsenolysemethode,
- 2) die Synthesemethode.

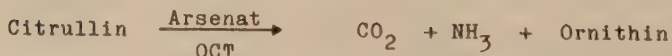
2.4.1. Arsenolysemethode

Ein Enzym aus der Säugerleber, das in vitro in Anwesenheit von Phosphat oder Arsenat aus Citrullin Ornithin, Kohlendioxid und Ammoniak bildet, beschrieben KREBS et al. (1955). Sie benannten es "Citrullinphosphorylase" und stellten die Hypothese auf, daß dieses Enzym in vivo die Citrullin-Synthese katalysiere. P. REICHARD (1957) gelang es, dieses Enzym aus der Rattenleber zu isolieren. Er gab ihm den Namen ORNITHIN-CARBAMYL-TRANSFERASE nach der in vivo katalysierten Reaktion und stellte folgende Reaktionsgleichung auf:

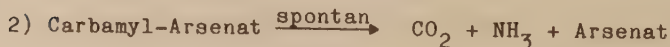
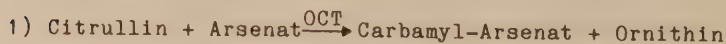


Bei seinen Untersuchungen konnte P. REICHARD (1957) nachweisen, daß Carbamylphosphat und Ornithin an SH-Gruppen des Enzyms gebunden werden, also einen Enzym-Substrat-Komplex bilden, der bei Entstehung von Citrullin zerfällt.

Der Enzymisolierung folgte bald die Entwicklung einer Bestimmungsmethode nach der von KREBS beobachteten "in-vitro-Reaktion", die sogenannte "Arsenolysemethode" durch H. REICHARD (1957a). Sie basiert auf folgendem Reaktionsprinzip:



Die Reaktion erfolgt in zwei Teilschritten
(H. REICHARD, 1962a):



Man läßt die Reaktion über eine definierte Zeitspanne ablaufen und nach der Enzymhemmung werden die Reaktionsprodukte gemessen. Hierfür bieten sich zwei Möglichkeiten an:

- 1) die Bestimmung des gebildeten CO_2 ,
- 2) die Bestimmung des gebildeten NH_3 .

Die Bestimmung des CO_2 erfolgt durch radioaktive Markierung des Kohlenstoffatoms im Carbamylphosphat, um es dann als radioaktives CO_2 messen zu können (H. REICHARD, 1957a). Das NH_3 wird zur Bestimmung mit Hilfe einer Mikrodiffusionsreaktion isoliert und dann, nach Färbung mit Nessler's Reagenz (REICHARD, 1957b) oder Indophenol (DEMANGE, 1962), photometrisch gemessen.

Mit dem Ziel, diese Methode praxisnäher zu gestalten, untersuchten zahlreiche Wissenschaftler Möglichkeiten zur Verbesserung insbesondere der NH_3 -Bestimmung. Verändert wurden vor allem

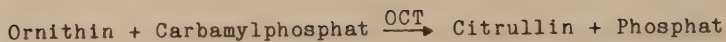
- die benötigte Serummenge,
- die Inkubationszeit,
- die Farbreaktion

(MORETTI et al., 1960, 1963, 1964a; GIRARD et al., 1963; H. REICHARD, 1964; MOORE, 1967).

2.4.2. Synthesemethode

Bereits im Jahre 1951 erkannten GRISOLIA und COHEN, daß die enzymatische Bildung von Citrullin durch Übertragung der Carbamylgruppe von einer aktivierten Carbamylverbindung, dem Carbamylphosphat, auf Ornithin erfolgt (GRISOLIA et al., 1951; JONES et al., 1955). Nach weiteren Untersuchungen dieser Reaktion (GRISOLIA et al., 1951, 1952) entwickelten BROWN et al. (1958) eine Bestimmungsmethode, die sogenannte "Synthesemethode", mit folgendem

Reaktionsprinzip:



Das Reaktionsgleichgewicht liegt hierbei weit auf der Seite des Citrullin.

Die Reaktion läuft über eine definierte Zeitspanne ab, danach erfolgt eine Enzymhemmung durch Eiweißfällung und die photometrische Bestimmung des pro Zeiteinheit gebildeten Citrullin als Maß für die vorhandene OCT-Aktivität (BERGMEYER, 1974). Diese Methode wurde schon bald nach ihrer Entwicklung in vielfältiger Weise verändert mit dem Ziel, die Empfindlichkeit bei maximaler Reaktionsgeschwindigkeit zu verbessern, sie zu vereinfachen bis hin zur Automatisierung und die benötigten Serummengen zu reduzieren (REIFER et al., 1960; CERIOTTI et al., 1963, 1965, 1971a; JOSEPH et al., 1963; KULHANEK et al., 1963; ZAPF, 1971). Dabei wurden vor allem folgende, die Reaktion beeinflussende Faktoren untersucht und verändert:

- die Substratkonzentration,
- der pH-Wert und die Temperatur,
- die Art des Puffers,
- der serumeigene Harnstoff,
- das spontan, enzymunabhängig gebildete Citrullin,
- die Art des Reaktionsstops,
- die Farbreagenzien.

Die von den verschiedenen Autoren mitgeteilten physiologischen und pathologischen Werte wurden daher jeweils unter unterschiedlichen Bedingungen gemessen, sind also methodenspezifisch, was die großen Diskrepanzen bei den gefundenen Werten erklärt.

2.4.3. Methodenvergleich

In der Literatur wird im Vergleich der Methoden allgemein die Isotopen-Methode als die genaueste anerkannt (BROWN et al., 1959; REICHARD, 1962a; MOORE, 1967; DOTTA et al., 1973). Sie hat außerdem den Vorteil, daß nur geringe Serummengen benötigt werden im Gegensatz zur Mikrodiffusionsmethode, die aber ihrerseits den Vorzug der leichteren Durchführbarkeit im Routinelabor hat, da hier kein Szintillationsspektrometer, sondern nur ein einfaches Photometer benötigt wird (REICHARD, 1957b; MOORE, 1967). Ein weiterer Nachteil der Mikrodiffusions-Methode ist aber, daß sie großen methodischen Fehlern ausgesetzt ist, die oft zu Fehlinterpretationen führen (NOWAK, 1961; KONTINNEN, 1967). Verfahren, die ohne Mikrodifussion ablaufen (KONTINNEN, 1967), sollen dagegen wegen Störung der Farbreaktion durch Aminosäuren unbrauchbar sein (LORENTZ, 1971b).

Obwohl die Farbreaktion mit Indophenol einen deutlichen Fortschritt an Sensibilität gegenüber der Nessler-Reaktion erbrachte (MORETTI et al, 1963; DEMANGE et al. 1962) und auch eine Methode zur NH_3 -Bestimmung mit dem Autoanalyzer entwickelt wurde (GIRAD et al., 1963), wurde in neuerer Zeit die Arsenolysemethode zugunsten der Synthesemethode fast völlig verdrängt. Diese Methode hat den großen Vorteil, daß nur eine geringe Inkubationszeit von 15 - 30 Minuten notwendig ist gegenüber 24 Stunden bei der Arsenolysemethode, da die Reaktion von Ornithin zu Citrullin wesentlich schneller abläuft als die Rückreaktion (LORENTZ et al., 1971a). Die Durchführung ist außerdem wesentlich einfacher und daher für Routineuntersuchungen besser geeignet (BROWN et al., 1959). Außerdem soll die Synthesemethode größere Präzision gegenüber der Arsenolysemethode (Mikrodifussion) aufweisen, bei der hohe Aktivitäten zu

niedrig gemessen werden (HEALY, 1968). Auch hierfür wurden Methoden zur Bestimmung mit dem Autoanalyzer entwickelt (STRANDJORD et al., 1966a; CERIOTTI et al., 1971a).

Beide Methoden sind heute als manuelle Bestimmungen in Form fertiger Testkit-Kombinationen im Handel, wohingegen sich die Aktivitätsmessung mit dem Autoanalyzer noch nicht durchsetzen konnte.

Sämtliche im folgenden mitgeteilten Werte sind immer vor dem Hintergrund dieser vielfältigen und im Gesamten sehr unterschiedlichen Bestimmungsverfahren zu sehen. Ein Vergleich absoluter Werte ist also nur sehr bedingt möglich, wenn unterschiedliche Methoden angewandt wurden.

2.5. Enzymverteilung im Organismus

2.5.1. Verteilung in Organen

Alle Autoren sind sich einig, daß bei den untersuchten Spezies die höchste Aktivität in der Leber, gefolgt von sehr geringer Aktivität im Darm gefunden wird.

Beim Hund zeigt sich eine besonders hohe Leberspezifität, da nur 1,4 % (1,5 %) der Leberenzymaktivität im Dünndarm zu finden ist (H. REICHARD, 1959; LINDBLAD et al., 1962a), während H. REICHARD (1960) für den Menschen eine Aktivität von 14 % der Leberaktivität im Dünndarm angibt. Die davon stark abweichende Angabe von 1,4 % Aktivität im Dünndarm beim Menschen (STRANDJORD et al., 1966b) könnte methodenbedingt sein (REICHARD: $^{14}\text{CO}_2$ -Bestimmung, STRANDJORD: Synthese).

Auch für Rind und Schaf wird eine niedrige Darmaktivität von 2,5 % (SINDERALOVA et al., 1965) bzw. 3,1 % (TREACHER et al., 1977) bezogen auf die Leberaktivität angegeben, während HOLTENIUS et al. (1966) nur 0,1 %

Aktivität im Darm finden. FORD (1965) untersuchte jeweils zwei Tiere (Rinder und Schafe) und stellte dabei Aktivitäten im Darm von über 20 % der Leberaktivität fest.

Keine Aktivität weist der Liquor cerebrospinalis auf (BROWN et al., 1959b).

Eine Aufstellung der Organverteilung im einzelnen gibt Tabelle 1 (S. 16).

2.5.2. Aktivität im Serum gesunder Menschen und Tiere

Physiologischerweise findet sich immer eine, wenn auch sehr geringe Aktivität der OCT im Blutserum. Ursache hierfür ist, wie bei anderen zellständigen Enzymen, die laufende Zufuhr aus absterbenden Zellen, welche im Gleichgewicht mit der Enzymelimination steht (BUDDECKE, 1977; F.W. SCHMIDT, 1978).

Die Werte zeigen dabei große Unterschiede, was erstens auf dem speziesspezifisch unterschiedlichen Enzymgehalt der Leberzellen beruht (BOYD, 1983), zweitens aber sicherlich methodenbedingt ist. Dies bedeutet, daß für jede Methode zuerst ein eigener Referenzbereich aufgestellt werden muß, um dann pathologische Abweichungen vergleichen zu können.

Eine Aufstellung der in der Literatur zu findenden Referenzbereiche geben Tabelle 2 (S. 17) und Tabellen 3a und b (S. 18 und 19) getrennt nach Arsenolyse- und Synthesemethode.

Tabelle 1: Enzymverteilung in Organen in %

Spezies	Leber	Dünndarm	Colon	Lunge	Milz	Herz	Niere	Muskulatur	Quelle
Mensch	100	14	0,2	0,05	0,05	-----	-----	0,005	-----
Mensch	100	1,5	-	0,2	-----	-----	0,1	-----	Reichard, 1959
Hund	100	1,5	-----	-----	vernachlässigbar	-----	-----	-----	Strandjord et al., 1966b
Hund	100	1,4;	Magen 0,7	-----	0,15	-----	0,2	-----	Reichard, 1959
Rind/Schaf	100	2,5	-----	-----	3,7 in anderen Organen	-----	-----	-----	Lindblad et al., 1962a
Kalb n=2	100	36/16	-----	-----	2,1/0,7	2,4/3,2	-----	-----	Sinderalova et al., 1965
Schaf n=2	100	27/24	-----	-----	0,5/1,7	5 /3	-----	-----	Ford, 1965
Rind	100	0,1	-----	-----	0,4	-----	-----	-----	Ford, 1965
Rind	100	3,1	-----	-----	1,2	2,5 (Gallengang)	-----	-----	Holtenius et al., 1966
Ratte n=2	100	20,9/13,9	-----	-----	6,7/1,2	5 /3	4,9/0,2	-----	Treacher et al., 1977
Maus	100	3,0	0,5	-----	sehr geringe Aktivität	-----	-----	-----	Ford, 1965
									Kylin et al., 1963

Tabelle 2: OCT-Aktivität im Serum gesunder Menschen und Tiere
ARSENOLYSEMETHODEN

Spezies	n	Mittelw.	Streuung	Bereich	Maßeinheit	Quelle
Mensch	15	-	-	0 - 3	Reichard-Einheiten ^{14}C	Reichard, 1957a
Mensch	56	1,33	0,5	-	2,4 $\mu\text{g N/O,5 ml Serum u. 24 h}$ = 0,17 $\mu\text{mol NH}_3/\text{O,5 ml Serum}$	Moretti et al., 1960
Mensch	56	-	-	$\leq 0,05$	$\mu\text{mol } ^{14}\text{CO}_2/\text{O,5 ml Serum}$ u. 24 h	Reichard, 1961a
Mensch	-	<0,8	-	-	$\mu\text{g N/O,5 ml Serum u. 24 h}$	Demange et al., 1962
Mensch	-	<80	-	-	umgesetzte $\mu\text{mol Citr./l u. h.}$	Girad et al., 1963
Mensch	-	-	-	0 - 40	$\mu\text{mol NH}_3/\text{ml Serum u. 24 h}$	Moore, 1967
Mensch	40	0,17	0,09	0 - 0,40	umgesetzte $\mu\text{mol Citr./l}$ u. min.	Kontinnen, 1967
Hund	-	0,033	-	-	Reichard-Einheiten	Reichard, 1959
Hund	113	2,2	1,6	-	$\mu\text{g N/O,5 ml Serum u. 24 h}$	Lindblad et al., 1962a
Rind	-	0,52	0,57	0 - 1,66	IE NH_3	Healy, 1968
Rind	-	5,1	2,0	0,7 - 10,1	$\mu\text{g N/ml Serum}$	Hansen, 1964
Schaf	-	4,0	3,9	0 - 15,2	$\mu\text{g N/ml Serum}$	Hansen, 1964
Schaf	-	0,53	0,31	0 - 1,15	IE NH_3	Healy, 1968
Schwein	-	5,3	2,42	-	$\mu\text{g N/ml Serum}$	Wretling et al., 1959
Maus	200	0,15	0,9	-	$\mu\text{mol } ^{14}\text{CO}_2/\text{O,5 ml Serum}$ u. 24 h	Kylin et al., 1963

Tabelle 3a: OCT-Aktivität im Serum gesunder Menschen

SYNTHESERMETHODE

(Maßeinheiten z.T. umgerechnet auf IU; 1 IU/l = 1 μ mol Citrullin/l Serum u. min., Wert in Klammern)

Spezies	n	Mittelwert	Streuung	Bereich	Maßeinheit	Quelle
Mensch	-	0,22	(14,6)	-	μ mol Citr./ml Serum u. 15 min.	Brown et al., 1959b
Mensch	44	0,545	(9,1)	0 - 1,05	μ mol Citr./ml Serum u. h	Kulhanek et al., 1964
Mensch	21	48	(0,8)	-	nmol Citr./ml Serum u. h	Cerioti et al., 1966
Mensch	m	$\leq 2,3$	-	-	IU/l	Strandjord et al., 1966b
Mensch	w	$\leq 2,0$	-	-	IU/l	Strandjord et al., 1966b
Mensch	170	40 - 100 (0,6-1,6)	-	20 - 280	nmol Citr./ml Serum u. h	Cerioti et al., 1967
Mensch	200	2,25	1,03	0 - 5	IU/l	Snodgrass, 1969
Mensch	84	-	-	<91 (<1,5)	nmol Citr./ml Serum u. h	Lippi et al., 1970
Mensch	-	-	-	10 - 100 (0,16 - 1,6)	nmol Citr./ml Serum u. h	Pagiolo et al., 1970
Mensch	90	-	-	0,4 - 10	IU/l	Lorentz et al., 1971b
Mensch	-	-	-	0,1 - 3,5	IU/l	Cerioti et al., 1971b
Mensch	204	-	-	<10	IU/l	Lartillot et al., 1972
Mensch	200	5	-	0,5 - 10,5	IU/l	Cerioti, 1973
Mensch	45	3,045	0,306	0 - 10	IU/l	Ohshita et al., 1976

Tabelle 3b: OCT-Aktivität im Serum gesunder Tiere

SYNTHESKEMETHODE

(Maßeinheiten z.T. umgerechnet auf IU; 1 IU/l = 1 μ mol Citrullin/l Serum u. min., Wert in Klammern)

Spezies	n	Mittelwert	Streuung	Bereich	Maßeinheit	Quelle
Hund	11	0,24	(4,0)	0,13 - 0,16	μ mol Citr./ml Serum u. h.	Neumann et al., 1965
Hund	13	0,157	(2,6)	-	μ mol Citr./ml Plasma u. h	Carper et al., 1968
Hund	6	0,2	0,2	-	IU/l	Tegeris et al., 1969
Hund	11	29,2	(0,5)	-	nmol Citr./ml Serum u. h	Dotta et al., 1973
Hund	7	350	(5,8)	-	nmol Citr./ml Serum u. h	Henry et al., 1973
Pferd	54	0,32	(5,3)	0,09 - 0,64	μ mol Citr./ml Serum u. h	Neumann et al., 1965
Pferd	17	0,20	(3,3)	-	μ mol Citr./ml Plasma u. h	Carper et al., 1968
Rind	59	0,56	(9,3)	0,15 - 0,91	μ mol Citr./ ml Serum u. h	Neumann et al., 1965
Rind	28	0,284	(4,7)	-	μ mol Citr./ml Plasma u. h	Carper et al., 1968
Rind	-	13,5	15,6	0 - 44,7	IU/l	Healy, 1968
Rind	92	7,8	0,6	0 - 25	IU/l	Bölling, 1972
Rind	165	205,5	(3,4)	13 - 813	nmol Citr./ml Serum u. h	Dotta et al., 1973
Schaf	-	12,8	9,4	0 - 31,6	IU/l	Healy, 1968
Schwein	4	4,7	(0,6)	-	IU/l	Tegeris et al., 1969
Schwein	10	0,42	(7,0)	0,13 - 0,16	μ mol Citr./ml Serum u. h	Neumann et al., 1965
Katze	18	0,23	(3,8)	-	μ mol Citr./ml Plasma u. h	Carper et al., 1968

2.5.3. Spezifische Veränderungen der Serumenzym- aktivität innerhalb des Normbereichs

LINDBLAD (1962a) gibt für den Hund eine geringe, nicht signifikante

Altersabhängigkeit an:

1,9 IU/l ≤ 6 Monate

2,4 IU/l > 6 Monate

REICHARD (1961a) weist beim Menschen ebenfalls eine geringere Aktivität für unter 26jährige nach als für ältere, während STRANDJORD et al. (1966b) eine Altersabhängigkeit beim Menschen nicht feststellen, dafür aber einen

Geschlechtsunterschied:

Männer $\leq 2,3$ IU/l

Frauen $\leq 2,0$ IU/l

KULHANEK et al. (1964) finden weder eine Alters- noch eine Geschlechtsabhängigkeit.

Ein diurnaler Rhythmus besteht nicht

(H. REICHARD, 1961a).

H. REICHARD (1961a) berichtet von einer

asymmetrischen Normalverteilung, die sich als logarithmische Verteilung einer Normalverteilung nähert. LORENTZ et al. (1971 b) und LARTILLOT et al. (1972) geben für einen Bereich ≤ 10 IU/l bzw. ≤ 4 IU/l eine Normalverteilung der Werte für den Menschen an.

Nach SCHIMKE (1962) soll eine Abhängigkeit der Menge der Harnstoffzyklusenzyme in der Leber vom Proteingehalt der Nahrung bestehen. Bei Untersuchungen an Ratten war der Enzymgehalt umso größer, je höher der Proteingehalt der Nahrung war. Diese Korrelation stellen auch JUOKSLAHTI et al. (1980) bei Untersuchungen an Nerzen fest.

2.5.4. Lokalisation der OCT in der Zelle

Entsprechend ihrer Aufgabe bei der Harnstoffsynthese und deren Abhängigkeit von anderen mitochondrialen Enzymsystemen ist die OCT vorwiegend in den Mitochondrienmembranen lokalisiert (DE DUVE et al., 1962; MUSSER et al., 1968; SNODGRASS, 1968; MORITZ et al., 1972; HENRY et al., 1973; LITCHFIELD et al., 1974). CURTIS et al. (1972) geben die Verteilung wie folgt an:

Anteil der gesamten OCT - Aktivität	Zellfraktion
76 %	Mitochondrien
17 %	Überstand (Cytoplasma)
7 %	Mikrosomen
0 %	Kern

2.6. Reaktion der OCT bei Leberschädigung

2.6.1. Mechanismen der Enzymaktivitätsänderung

2.6.1.1. Enzymfreisetzung

Eine Enzymfreisetzung erfolgt nur nach Schädigung der Mitochondrienmembran, wobei, wie bei Zellnekrosen (MUSSER et al., 1968; MOORE, 1980), die Zellmembran ebenfalls geschädigt ist, oder aber das Enzym wird durch die intakte Zellmembran ausgeschleust (H. REICHARD, 1962a; MIZUTANI, 1968; CERIOTTI, 1970; CORNELIUS et al., 1971).

Die Höhe des Enzymanstiegs ist dabei abhängig von

1) der Zahl der geschädigten Zellen bzw. Mitochondrien,

- 2) dem speziesspezifisch unterschiedlichen Gehalt der Leberzellen an OCT,
- 3) der Eliminationsgeschwindigkeit,
- 4) der Stärke der Schädigung der Einzelzelle,
- 5) dem Angriffsort der Noxe im Leberläppchen
(SCHIMKE, 1962; JUOKSLAHTI et al., 1980; BOYD, 1983; F.W. SCHMIDT et al., 1984).

2.6.1.2. Halbwertszeit

H. REICHARD (1959) weist nach, daß beim Hund nach 24 Stunden 80 % der OCT-Aktivität ausgeschieden ist; dies steht in gutem Einklang mit der Angabe von BOYD (1983), der für den Hund eine Halbwertszeit von 8,5 Stunden angibt. ANDERSON (1981) teilt für das Rind eine HWZ von 9 Stunden mit, die in etwa der der GLDH beim Rind entspricht.

Die Halbwertszeit weist eine Konstanz auf und ist unabhängig von Geschlecht, Alter und momentanem Plasmaspiegel (F.W. SCHMIDT, 1978).

2.6.1.3. Elimination

Die Ausscheidung des Enzyms erfolgt zu einem Teil über die Galle (H. REICHARD, 1960), wobei dieser Weg jedoch keine große Rolle spielen soll (H. REICHARD, 1961b). Weitere spezifische Mechanismen sind nicht beschrieben, vermutlich wird das Enzym wie andere intrazellulär inaktiviert und abgebaut (SCHALL, 1976).

2.6.2. Die OCT beim Menschen

Im Vordergrund der Untersuchungen stehen Enzymbestimmungen bei akuten Hepatitiden, Leberzirrhosen, insbesondere bei den durch Alkoholabusus bedingten, sowie die Abgrenzung einer primären Leberschädigung gegenüber dem Myokardinfarkt anhand des Enzymmusters.

Darüber, daß eine Erhöhung der OCT immer eine Affektion der Leber anzeigt, solange keine massive Darmschädigung (akute Enteritis) vorliegt, und daß dieses Enzym einen sehr empfindlichen Parameter darstellt, findet man allgemeine Übereinstimmung (H. REICHARD, 1957a, 1962a, b; BROWN et al., 1959, GIRARD et al., 1963; MORETTI et al., 1964a; STRANDJORD et al., 1966b; KONTINNEN et al., 1967, 1971; TEGERIS et al., 1969).

Die Enzymanalysen bei primären und sekundären Erkrankungen der Leber und der galleabführenden Organe sowie bei Erkrankungen anderer Organe ergaben die folgenden Ergebnisse.

2.6.2.1. Primäre Hepatopathien

2.6.2.1.1. Akute Hepatopathien

Bei infektiöser Hepatitis wird von einem starken Anstieg (H. REICHARD, 1957a, 1961b, 1962a, b; BROWN et al., 1959; MORETTI et al., 1960, 1961; CERIOTTI et al., 1967, 1970; MOORE, 1967; KONTINNEN et al., 1971) auf das 50- bis 100fache des Normalwertes berichtet (CERIOTTI, 1973), der allerdings nach Meinung einiger Untersucher schnell und frühzeitig (MORETTI et al., 1960; H. REICHARD, 1961b, 1962b), nach Meinung anderer langsam mit einem Maximum in der zweiten Krankheitswoche erfolgt (CERIOTTI et al., 1970). Der Maximalwert

korreliert mit dem Auftreten eines Ikterus (H. REICHARD, 1961b, 1962b), wobei der Grad der Erhöhung dem Schweregrad der Erkrankung entsprechen soll (CERIOTTI et al., 1967). Bei persistierender Schädigung bleibt die OCT erhöht (H. REICHARD, 1961b, 1962b), ansonsten erfolgt ein rascher Abfall (CERIOTTI, 1970). Es wird jedoch auch von einer langsamen Abnahme des Enzyms berichtet (MORETTI et al., 1960). MORETTI (1964a) stellt bei Leberabszessen keine OCT-Erhöhung fest.

2.6.2.1.2. Chronische Hepatopathien

Bei chronischen Hepatopathien soll die OCT gut mit dem klinischen Verlauf der Erkrankung und den dabei auftretenden morphologischen Veränderungen korrelieren (CERIOTTI, 1973). Von besonderer Bedeutung ist die sehr empfindliche Reaktion der OCT bei beginnender Zirrhose, wie sie beim Menschen aufgrund eines Alkoholabusus auftritt (H. REICHARD, 1962a). Es zeigt sich eine geringe, aber permanente Aktivitätserhöhung, entsprechend des kontinuierlichen geringen Zellzerfalls, die die Persistenz der Schädigung anzeigt (H. REICHARD, 1957a, 1962b, MORETTI et al., 1960, 1961, 1964b, KONTINNEN et al., 1971; CERIOTTI et al., 1971b, 1973), wobei im Falle nicht kompensierter Zirrhose höhere Werte zu erwarten sind als bei kompensierter (H. REICHARD, 1961b). LIPPI et al. (1970) stellten bei Alkoholzirrhosen Erhöhungen der OCT in 94 % der Fälle fest, während NEGRI et al. (1969) nur in 4 von 13 Fällen eine Erhöhung beobachten konnten. Sogar nach Alkoholapplikation an gesunde Menschen, allerdings in hohen Dosen, reagierte die OCT mit signifikanten Enzymanstiegen (GOLDBERG et al., 1965). Auch im Endstadium der atrophischen Zirrhose

reagiert die OCT sehr empfindlich (CERIOTTI et al., 1971b).

Bei Erkrankungen der galleabführenden Wege kommt es nicht immer zu einer Erhöhung der OCT-Aktivität (MORETTI et al., 1964a; MOORE, 1967; KONTINNEN et al., 1971). H. REICHARD (1961b) berichtet von 90 %, LIPPI et al. (1970) sogar nur von 20 - 80 % der Fälle. Diese setzt erst verzögert ein (H. REICHARD et al., 1962; LIPPI et al., 1970), wobei der Grad der Erhöhung unabhängig von der Ursache sein soll (H. REICHARD, 1961b). Bei Cholezystitis beschreibt H. REICHARD (1961b) bis zu 30fache Erhöhungen, während bei Cholelithiasis nicht immer ein OCT-Anstieg beobachtet wird.

2.6.2.1.3. Tumoröse Erkrankungen

Primäre Lebertumoren verursachen immer eine OCT-Erhöhung, wobei der Anstieg gering und unabhängig von Größe und Sitz des Tumors ist (H. REICHARD, 1961b; CERIOTTI et al., 1966; KONTINNEN et al., 1971).

Ob Tumormetastasen in der Leber zu Erhöhungen führen, wird nicht einheitlich beurteilt. Einerseits sollen sehr unterschiedliche Erhöhungen vorliegen, andererseits wird oft überhaupt keine Reaktion gesehen (H. REICHARD, 1961b; CERIOTTI et al., 1966).

Bei Leukämie mit Hepatomegalie konnten BROWN et al. (1959) in 80 % der Fälle Anstiege bis zum 2,5fachen des Normalwertes beobachten.

2.6.2.1.4. Intoxikationen

Den höchsten Wert mit einer über 50fachen Erhöhung des Enzyms stellt CERIOTTI (1973) bei einer Knollenblätter-

pilzvergiftung fest. Hohe Werte werden bei akuten Vergiftungen mit Äthanol und Isonikotinsäurehydrazid gefunden (CERIOTTI, 1973). Bei chronischen Vergiftungen kommt es zu Beginn zu einem Enzymanstieg, der von einem Abfall auf normale bis subnormale Werte gefolgt wird. Hierfür sollen die gleichzeitig mit der Schädigung auftretenden verstärkten Reparationsvorgänge verantwortlich sein (CERIOTTI et al., 1970).

2.6.2.1.5. Hepatotoxizität von Pharmaka

Daß die OCT nach Applikation hepatotoxischer Medikamente sehr empfindlich reagiert, konnte bei Menschen durch die Enzymerhöhungen nach Morphingabe an cholezystektomierte Personen sowie die deutliche Reaktion nach Chloroformnarkosen bestätigt werden (H. REICHARD et al., 1960, 1962; MORETTI et al., 1963, 1964a).

2.6.2.2. Sekundäre Hepatopathien

Bei Herzinsuffizienz sowie bei Asthma bronchiale und Lungenemphysem werden Enzymerhöhungen gesehen, da es wegen des ungenügenden Sauerstoffangebots an die Leberzellen zur Schädigung insbesondere der Mitochondrien mit entsprechendem Enzymaustritt kommt (COLLDAHL, 1960; MORETTI et al., 1964a; RUNDE et al., 1966; CERIOTTI, 1973).

Ähnliche Verhältnisse sollen bei Hypotonie bzw. Schock, sowie bei hämorrhagischer Diarrhoe für einen in etwa 20 % der Fälle auftretenden Enzymanstieg verantwortlich sein. Einschränkend wird jedoch bemerkt, daß hier die Quelle der OCT - Leber oder Darm - nicht eindeutig zu eruieren sei (BROWN et al., 1959; H. REICHARD, 1961b).

Beim Myokardinfarkt werden, wenn überhaupt, erst nach vier Tagen Enzymerhöhungen aufgrund sekundärer Schädigungen durch die Kreislaufinsuffizienz festgestellt (BROWN et al., 1959; H. REICHARD, 1962b; STRANDJORD et al., 1966b).

Wertvoll für Diagnose und Prognose halten KRAWCZYNSKA et al. (1966) die Bestimmung der OCT bei rheumatischen Erkrankungen von Kindern, da hierdurch frühzeitig Schädigungen der Leberzellen festgestellt werden können. Aufgrund der Organspezifität der OCT können sämtliche Enzymerhöhungen bei Erkrankungen anderer Organe immer auf eine sekundär aufgetretene Schädigung der Leber zurückgeführt werden (H. REICHARD, 1962a), was die Differentialdiagnose von Erkrankungen ohne Leberschädigung zu solchen, bei denen die Leber primär oder sekundär in Mitleidenschaft gezogen ist, erleichtert (THEURER, 1972).

2.6.2.3. Enzymopathien

Ein Syndrom, das mit akuter Enzephalopathie und fettiger Leberdegeneration einhergeht und in Verbindung mit viralen Infektionen oder akuten Intoxikationen bei Kindern auftritt, wird von REYE et al. (1963) beschrieben. Als eine mögliche Ursache wird eine Abnahme des OCT-Gehaltes in der Leber angegeben, wobei die Erbllichkeit einer Veränderung in der Struktur des Enzyms, was zu einer starken Reduktion seiner Affinität zu Ornithin führen soll, heute bestritten wird (CATHELINEAU et al., 1972; THALER, 1974a, b; BROWN et al., 1974, DESHMUKH, 1984). Von einem angeborenen Enzymdefekt, der mit vollständigem (bei Knaben) oder teilweisem (bei Mädchen) OCT-Mangel einhergeht, berichten CAMPBELL et al. (1973). Die dabei auftretende Hyperammonämie führt innerhalb der ersten zehn Lebenstage zum Tod.

2.6.3. Die OCT bei Tieren

2.6.3.1. Untersuchungen bei experimentellen Leberschädigungen

Im Vordergrund der Untersuchungen stehen Enzymreaktionen bei akuter und chronischer Leberzellnekrose, extrahepatischer Cholestase und viral bedingter Hepatitis. Darüberhinaus wurde die Aussagekraft der OCT bezüglich hepatotoxischer Effekte verschiedener Pharmaka und Leberzellgifte sowie Auswirkungen des Fütterungszeitpunktes und der Futterzusammensetzung geprüft.

2.6.3.1.1. Akute Leberzellnekrose

Zur Erzeugung einer akuten Leberzellnekrose wurde von allen Untersuchern Tetrachlorkohlenstoff (CCl_4) per os oder intravenös in unterschiedlicher Dosierung appliziert. CCl_4 wird in der Leberzelle enzymatisch gespalten, wobei freie Radikale entstehen, die zu Peroxidbildung der Membranlipide und damit zur Schädigung von Zell- und Mitochondrienmembranen führen. Die Folge ist eine gestörte Transportfunktion in den Membranen mit Austritt von Enzymen und Substrat, Zellverfettung und schließlich Zellnekrose (CURTIS et al., 1972; FORTH, 1980).

Bei allen mit CCl_4 behandelten Tieren erfolgt ein Anstieg der OCT-Aktivität im Serum, der sowohl von der Menge der applizierten Substanz als auch von der Tierart bzw. dem einzelnen Individuum abhängig ist (LITCHFIELD et al., 1974).

Beim Hund wird ein Anstiegsbeginn innerhalb der ersten 24 Stunden nach oraler Applikation mit einem Maximum am zweiten bis dritten Tag p.appl., gefolgt von einem relativ raschen Abfall, beschrieben (H. REICHARD, 1959;

BROWN et al., 1959; MORETTI et al., 1960; CARPER et al., 1968). In Abhängigkeit von der Dosis werden bis zu 400fache Erhöhungen des Normalwertes beobachtet (CHALIFOUX, 1970, 1972).

Bei der Katze führt die einmalige Applikation etwas langsamer als beim Hund zu einem ebenso ausgeprägten Maximum (CARPER et al., 1968), während beim Rind schon 4 - 10 Stunden p.appl. eine Reaktion mit bis zu 25facher Erhöhung nach 44 - 50 Stunden zu erkennen ist (NEUBACHER, 1973).

Ein Vergleich der Serumaktivität mit der Lebergewebsaktivität der OCT nach einmaliger oraler CCl_4 -Applikation an Ratten zeigt, daß bereits nach 1,5 Stunden ein Aktivitätsanstieg der Gewebs-OCT erfolgt, der bis zur sechsten Stunde p.appl. anhält, dann wieder abfällt mit einem Minimalwert 20 - 24 Stunden p.appl., danach wiederum ansteigt mit Maximalwerten 48 und 120 Stunden p.appl.. Dieses Verhalten der OCT kommt bei adrenalectomierten Ratten nicht zur Beobachtung, kann aber weder durch Corticosteronacetat- noch durch Hydrocortisongaben provoziert werden (MC LEAN et al., 1964). Der Serumgehalt der OCT steigt dagegen nach oraler CCl_4 -Gabe zunächst ab der achten Stunde p.appl. an, erreicht ein Maximum nach 48 Stunden und fällt dann ab. Der Anstieg der Serumaktivität wird auf eine maximale Gewebs-schädigung nach 48 Stunden, der Anstieg der Gewebsaktivität auf eine kompensatorische Zunahme der Mitochondrien mit einer vermehrten Bildung von OCT zurückgeführt (MUSSER et al., 1968; CURTIS et al., 1972). Der Anstieg der OCT-Aktivität im Serum nach CCl_4 -Applikation ist nicht zwangsläufig von klinischen Symptomen, immer aber von morphologischen Veränderungen des Lebergewebes begleitet (KYLIN et al., 1963; CARPER et al., 1968; LITCHFIELD et al., 1974). In histologischen Schnitten sind beim Hund zum Zeitpunkt der maximalen Serumaktivität der OCT örtliche Vakuolisierung, zentrolobuläre

Nekrosen, periphere Fibrosen, örtliche Rundzellinfiltrate und Pigmentablagerungen zu sehen (MORETTI et al., 1960; TEGERIS et al., 1969).

Bei Ratten konnte außerdem gezeigt werden, daß die histologisch nachweisbaren Veränderungen zuerst das endoplasmatische Retikulum betreffen, während frühestens vier bis fünf Stunden nach i.v.-Applikation Veränderungen an den Mitochondrien auftreten (MUSSER et al., 1968).

2.6.3.1.2. Chronische Leberzellnekrose

Zur Erzeugung einer chronischen Leberschädigung wurde CCl_4 in geringen Dosen über längere Zeit verabreicht. Dabei führte einmal wöchentlich verabreichter Tetrachlorkohlenstoff bei Schafen nur zu kurzfristiger OCT-Erhöhung jeweils nach der Applikation. Offensichtlich war die Menge nicht ausreichend, eine permanente Schädigung zu verursachen (FORD, 1965).

Bei Hunden dagegen wurde nach täglicher Applikation über sechs Monate zu Beginn ein deutlicher Anstieg bis auf das 75fache des Normalwertes mit anschließendem Abfall auf kontinuierlich mäßig erhöhte Werte festgestellt (CHALIFOUX 1970, 1972).

Zeitpunkt und Stärke des Enzymanstiegs korrelieren dabei positiv mit der Menge des verabreichten Giftes. Die histologischen Veränderungen, vakuolige Degeneration und Fettinfiltration, sollen dabei in ihrem Ausmaß gut mit der Stärke des Enzymanstiegs übereinstimmen (LITCHFIELD et al., 1974).

2.6.3.1.3. Extrahepatische Cholestase

Eine extrahepatische Cholestase wurde experimentell durch Ligatur des Ductus choledochus ausgelöst. Ausschlaggebend für die Zellschädigung und damit die Erhöhung der OCT-Aktivität ist der Galledruck: Je höher der Druck ist, umso frühzeitiger und stärker erfolgt der Enzymanstieg, da die Retention von Gallosalzen zur Schädigung der Zell- und Mitochondrienmembranen führt (HALLBERG et al., 1960; CONOLLY et al., 1969; MORITZ et al., 1972).

Beim Hund werden nach Ligatur verzögert einsetzende, gleichmäßig ansteigende und maximal bis 20fach erhöhte Enzymaktivitätswerte festgestellt (RICO et al., 1976), die bei vollständiger Ligatur erhöht bleiben, solange diese besteht, bei unvollständiger Ligatur sich jedoch nach langsamem Abfall wieder normalisieren (CONOLLY et al., 1969; CHALIFOUX, 1972). Bei gleichzeitiger Cholezystektomie kommt es früher, nämlich bereits innerhalb von 24 Stunden, zu einer deutlichen Reaktion; dem Anstieg folgt ein Abfall auf niedrig pathologische Werte, die sich nach Entfernung der Ligatur innerhalb von vier Tagen normalisieren (HALLBERG et al., 1960).

Daß die Gallenblase hier möglicherweise eine präventive Rolle spielt, zeigen Versuche an Ratten, denen natürlicherweise die Gallenblase fehlt und bei denen sich schon eine Stunde p.lig. ein OCT-Anstieg im Serum mit Maximalwerten vom 1.800fachen des Normalwertes nach 24 Stunden zeigt. Im Lebergewebe steigt die OCT-Aktivität ebenfalls in der ersten Stunde p.lig. an, erreicht ein Maximum nach 12 Stunden und fällt zunächst stark, entsprechend der Aktivitätszunahme im Serum, dann kontinuierlich ab, was auf die Zunahme des stark proliferierenden Gallengangsepithels zurückgeführt wird, das keine oder sehr geringe Mengen OCT enthält (MORITZ et al., 1972).

Das histologische Bild nach der Ligatur zeigt beim Hund periphere cytoplasmatische Vakuolisierung, Hypertrophie der Gallengänge und örtliche Ansammlungen von Gallepigment (TEGERIS et al., 1969). Elektronenmikroskopisch konnte bei Ratten eine relative Zunahme der Mitochondrienzahl bei gleichzeitiger Abnahme des endoplasmatischen Retikulums festgestellt werden, wobei eine Änderung ihrer Größe, eine unterschiedliche Dichte der Matrix und Abnormalitäten der Christae auffallen (CARRUTHERS et al., 1962; MORITZ et al., 1972).

2.6.3.1.4. Virushepatitis

Zur Erzeugung einer Virushepatitis wurden Hunde mit H.c.c.-Virus infiziert. Ein Enzymanstieg kam nur bei zwei Drittel der Hunde zur Beobachtung, und zwar ab dem vierten Tag p.inf. bzw. 48 Stunden nach dem ersten Fieberanstieg, und erreichte zwischen dem siebten und achten Tag sein Maximum mit bis zu 100facher Erhöhung des Normalwertes. Bei den Hunden, bei denen keine Enzymaktivitätszunahme erfolgte, wurde eine unspezifische, individuelle Resistenz vermutet, die eine Leberschädigung verhindert hat, obwohl klinische Symptome vorhanden waren (LINDBLAD et al., 1962b; RICO, 1976).

2.6.3.1.5. Intoxikationen

Verschiedene Substanzen zum Teil unbekannter Hepato-toxizität wurden Tieren verabreicht.

- 1) Dimidiumbromid führte beim Rind nach einmaliger oraler Dosis zu einem OCT-Anstieg ab dem 31. Tag p.appl., der erst ab dem 45. Tag wieder abfiel und am 75. Tag Normalwerte erreichte (FORD, 1965).

- 2) Sporidesmin, ein Pilztoxin, führte beim Schaf ebenso nach einmaliger Applikation zu Aktivitätszunahmen der OCT (FORD, 1965).
- 3) Chloroform verursachte bei weißen Mäusen einen OCT-Anstieg, nicht dagegen Trichloräthylen und Tetra-chloräthylen, hier waren histologisch nur Fettinfiltrationen zu sehen und keine Nekrosen wie sie nach Chloroform-Applikation beobachtet wurden (KYLIN et al., 1963).
Entsprechende Enzymreaktionen wurden auch bei Pferden nach Chloroformanästhesie beobachtet (THORPE et al., 1968).
- 4) Zytostatika: Untersucht wurden Choräthyl-cyclohexyl-nitrosoharnstoff (CCNU) und Arabinofuranosyl-6-mercaptopurin (Ara6MP) bei Hunden. Signifikante OCT-Anstiege unter dem histologischen Bild einer periportalen Zellproliferation mit wenig Zelluntergängen und geringen interlobulären Fibrosen verursachte CCNU, während nach Ara6MP keine histologischen Veränderungen auftraten und nur bei einem von drei Hunden eine kurzfristige und geringe Enzymerhöhung zu verzeichnen war (HENRY et al., 1973).

2.6.3.1.6. Auswirkungen der Fütterung auf die OCT-Aktivität

Eine Zu- bzw. Abnahme der OCT-Aktivität im Lebergewebe entsprechend des Proteingehaltes in der Nahrung wurde bei Ratten und Nerzen festgestellt und als Anpassungsreaktion an den jeweiligen Aminosäuremetabolismus gedeutet (SCHIMKE, 1962; JUOKSLAHTI et al., 1980).

TREACHER et al. (1977) untersuchten das Serum hochträchtiger und frisch laktierender Milchkühe und fanden bei den proteinreich ernährten Tieren post partum signifikant erhöhte OCT-Werte gegenüber den proteinnarm

ernährten. Sie vermuten als Ursache eine verminderte Resistenz der Leber in der Frühlaktation gegenüber hoher Proteinzufuhr und daher eine verstärkte Schädigung der Leberzellen.

Auswirkungen von Hungerzuständen auf die OCT-Aktivität untersuchten BAETZ et al. (1971, 1972) bei Schweinen und Ponies. Sie stellten auch nach fünftägigem Nahrungsentzug keine Änderung der Aktivität im Serum fest.

Einen Zusammenhang zwischen Futteraufnahme und OCT-Aktivität dagegen stellten JONSON et al., (1963) bei partiell gallengangsligierten Hunden fest. Bei gleichem Galledruck stieg die Enzymaktivität bei nüchternen Hunden nicht, nach Futteraufnahme jedoch deutlich an.

2.6.3.2. Untersuchungen bei spontanen Erkrankungen von Tieren

Untersuchungen bei spontan erkrankten Tieren wurden bisher außer bei Rindern nur in Einzelfällen durchgeführt. Bei Pferden soll die OCT keine diagnostische Aussagekraft haben (MULLEN et al., 1976). CARPER et al. (1968) berichten jedoch von einer Erhöhung der OCT-Aktivität auf das 20fache des Normalwertes bei einem Pferd mit schwerer EIA.

BÖLLING (1972) untersuchte ein größeres Patientenkollektiv von 175 Rindern und stellte bei akuten Lebererkrankungen stark erhöhte Werte bis über das 100fache des höchsten bei gesunden Tieren gemessenen Wertes fest. Die Höhe des Enzymanstiegs soll dabei der Schwere der akuten Leberschädigung entsprechen. Er kommt zu der Auffassung, daß die Bestimmung der OCT-Aktivität zum Nachweis akuter entzündlicher und degenerativer Leberschädigungen beim Rind gut geeignet sei. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten auch HOE et al. (1973), CARPER

et. al. (1968) sowie DOTTA et al. (1973), die bei Leberschädigungen durch verschiedene Erkrankungen Erhöhungen der OCT bis auf das 10fache des Normalwertes feststellten.

Erhöhte OCT-Werte wurden auch bei Kälbern nach Aufnahme von Jakobskreuzkraut (*Senecio jacobaea*) (FORD et al., 1968) sowie bei Schafen mit Lupinose gesehen. Hier erwies sich die OCT als empfindlichster Parameter (ALLEN et al., 1977). Gleiches berichten PATHAK et al. (1981) von Ziegen, bei denen durch wandernde Larven von *Cysticercus tenuicollis* eine Leberschädigung entstanden war.

Auch beim Schwein soll die OCT ein aussagekräftiges Enzym sein (MULLEN et al., 1976). Aktivitätszunahmen wurden bei Afflatoxicose und besonders bei ernährungsbedingter Leberdystrophie beobachtet (ORSTADIUS et al., 1959; CYSEWSKI et al., 1968)), wobei der differentialdiagnostische Nutzen wegen der Reaktionslosigkeit dieses Enzyms bei Muskeldystrophie von WILSON et al. (1972) hervorgehoben wird. Auch MICHEL et al. (1969) berichten von OCT-Erhöhungen bei Leberdystrophie, bemerken aber, daß der Anstieg häufig innerhalb der als "normal" angegebenen Grenze bleibt, was mit den Beobachtungen von RONEUS (1966) bei Leberschädigung durch Askaridenlarven übereinstimmt.

Bei Hunden berichten FREEDLAND et al. (1970) von OCT-Aktivitätszunahmen nach akuten hepatischen Schädigungen, während sie bei chronischen Hepatopathien keine signifikanten Änderungen fanden. Bei einem Fall eines metastasierenden Leberkarzinoms stellten DOTTA et al. (1973) eine 200fache Enzymerhöhung fest. CARPER et al. (1968) fanden bei zwei Hunden mit Lebernekrosen aufgrund eines metastasierenden Tumors 7fache Erhöhungen der Enzymaktivität.

3. DIAGNOSTIK VON LEBERERKRANKUNGEN

3.1. Klinische Symptome

Aufgrund der außerordentlich großen Regenerations- und Kompensationspotenz der Leber, die mit 20% intaktem Parenchym noch funktionsfähig ist, führen Schädigungen dieses Organs erst sehr spät zu klinisch manifesten Symptomen, welche außerdem sehr variabel und wenig pathognostisch sind (LETTOW, 1974; JAKSCH, 1974; KRIEGER-HUBER, 1975; COTTIER, 1980). Einen Überblick über die bei Lebererkrankungen auftretenden Symptome gibt Tabelle 4 (KRAFT, 1981):

Tabelle 4: Symptome bei Lebererkrankungen:

Leistungsschwäche	Durchfall
Gewichtsverlust	Hepatomegalie
Entwicklungsstörungen	Verkleinerung der Leber
Fieber	Splenomegalie
Schmerzhaftigkeit im Oberbauch	Aszites
Ikterus	Polydipsie
Anorexie	Polyurie
Erbrechen	Apathie
Kot- und Urinfarb- veränderungen	Koma
	Krampfanfälle
	Hämorrhagische Diathese

Die Frühdiagnose von Hepatopathien ist daher neben anamnestischen Erhebungen, klinischer Untersuchung, Röntgendiagnostik und pathologisch-histologischen Untersuchungen von Biopsiematerial in besonderem Maß auf die Labordiagnostik angewiesen.

3.2. Labordiagnostik von Hepatopathien

Für den Hund eignen sich zur Diagnostik von Hepatopathien folgende Lebertests (KRAFT et al., 1981):

1. Leberenzyme im Blutplasma:
AST, ALT, SDH, GLDH, AP, GGT
2. Pigmente: Bilirubin, Urobilinogen
3. Lipide: Cholesterin, gesamt, verestert, frei;
Gallensäuren
4. Proteine: Albumin, Globulin, Gerinnungsfaktoren
5. Ammoniak
6. Leberfunktionstests: Bromsulphonphthalein-Probe,
Ammonium-Toleranztest, Gallensäuren postprandial.

Im Rahmen dieser Arbeit soll jedoch nur auf die Enzymdiagnostik näher eingegangen werden.

3.2.1. Enzymdiagnostik

Ein diagnostisch aussagekräftiges Enzym sollte folgende Forderungen erfüllen (STRANDJORD et al., 1966b; KONTINNEN et al., 1971):

- 1) Organspezifität,
- 2) Dauer der Aktivitätserhöhung entsprechend der Persistenz der Noxe,
- 3) Empfindlichkeit,
- 4) Korrelation zwischen labordiagnostischem Befund, d.h. Enzymbefund, und der tatsächlichen Gewebsschädigung,
- 5) spezifische Reaktion bei verschiedenen Arten der Gewebsschädigung,
- 6) Durchführbarkeit der Bestimmung im Routinelabor mit genügender Präzision und Richtigkeit.

Da keines der bei Lebererkrankungen des Hundes bisher bestimmten Enzyme (AST, ALT, SDH, GLDH, AP, GGT) alle diese Forderungen allein erfüllt, müssen immer mehrere Enzyme gleichzeitig bestimmt werden, die sich aufgrund der unterschiedlichen Lokalisation im Leberläppchen bzw. in der Leberzelle selbst sowie der unterschiedlichen Halbwertszeiten je nach Sitz, Art und Dauer der verschiedenen Erkrankungen der Leber zu mehr oder weniger spezifischen Enzymmustern vereinigen (CORNELIUS et al., 1971; LETTOW, 1974; F.W.SCHMIDT, 1984).

Man unterscheidet bei der Diagnostik drei Gruppen von Fermenten, die aufgrund unterschiedlicher Funktion unterschiedliche Aussagen ermöglichen (BUDDECKE, 1977; SIEGENTHALER, 1982):

- 1) Sekretionsenzyme,
- 2) Exkretionsenzyme,
- 3) Indikatorenzyme.

Die zur Leberdiagnostik bisher eingesetzten Enzyme lassen sich der zweiten und dritten Gruppe zuordnen.

Zu den Indikatorenzymen gehören die AST, ALT, SDH und GLDH. Sie erfüllen intrazelluläre Aufgaben und treten bei Zellmembranschädigung (AST, ALT, SDH) bzw. bei Mitochondrienmembranschädigung (AST, GLDH) vermehrt ins Blut aus.

Zu den Exkretionsenzymen werden die unter anderem in den Gallengangsepithelien lokalisierten Enzyme AP und GGT gerechnet, die mit der Galle ausgeschieden werden und deren Aktivitäten vor allem bei Cholestasen im Blut stark ansteigen (VAN VLEET et al., 1968; CORNELIUS et al., 1971).

Die OCT wird zu den Indikatorenzymen gerechnet. Sie kommt den oben erwähnten Forderungen sehr nahe, wobei insbesondere die Organspezifität von keinem der erwähnten Enzyme übertroffen wird (STRANDJORD et al., 1966b).

Um ihre Aussagekraft zu relativieren, wurden sie von verschiedenen Untersuchern mit den anderen zur Leberdiagnostik herangezogenen Enzymen verglichen. Daß derartige Vergleiche stark von der Sensibilität der Bestimmungsmethoden beeinflußt sind, sollte bei nachfolgender Beschreibung bedacht werden.

3.2.2. Vergleich der OCT-Aktivität mit den Aktivitäten anderer Enzyme

3.2.2.1. OCT und Transaminasen: Aspartat-Amino- Transferase (AST, E.C. 2.6.1.1.) und Alanin-Amino-Transferase (ALT, E.C. 2.6.1.2.)

Die Transaminasen AST und ALT sind Enzyme des Eiweißstoffwechsels und kommen daher bei allen Tieren in der Leber vor. Beträchtliche Aktivitäten finden sich jedoch speziesspezifisch unterschiedlich auch in anderen Organen. Die ALT gilt beim Hund als sehr empfindlicher Indikator für Erkrankungen der Leber (CORNELIUS et al., 1959; SCHALL, 1976; STROMBECK, 1979) und wird bei dieser Spezies auch als relativ "leberspezifisch" beschrieben, da nur 20 % der Leberaktivität im Herzmuskel und geringere Mengen in Niere und Skelettmuskel gefunden werden (KELLER, 1979). Aufgrund dieser hohen Spezifität und ihrer Lokalisation in der Leberzelle - im allgemeinen treten zytoplasmatische Enzyme früher im Serum auf als mitochondriale - dient die ALT häufig als Vergleichsbasis für Untersuchungen anderer Enzyme (SHULL et al., 1979). Die ALT ist in der periportal Zone (PPZ) etwa dreimal so hoch konzentriert wie in der perivenösen Zone (PVZ) und zeigt damit eine ähnliche Verteilung wie die OCT (MIZUTANI, 1968; GUDER, 1980). Die AST kommt ubiquitär im gesamten Organismus vor.

Beim Hund findet sich die höchste Aktivität im Herzmuskel, gefolgt von Leber (68 % der Herzmuskelaktivität) und Skelettmuskel (58 %) (KELLER, 1979).

Während die ALT nur im Zytosol vorhanden ist, ist die AST sowohl in den Mitochondrien, wie die OCT, als auch im Zytoplasma lokalisiert (STROMBECK, 1979).

Beim Vergleich der OCT-Aktivitäten mit der Reaktion der Transaminasen sind sich alle Untersucher einig, daß der überragende Vorteil der OCT in ihrer außerordentlich leberspezifischen Reaktion liegt (LINDBLAD et al., 1962b; REICHARD, 1962b; TEGERIS et al., 1969; KONTINNEN et al., 1971; CERIOTTI, 1973; LITCHFIELD et al., 1974). Zahlreiche human- und veterinärmedizinische Untersuchungen vor allem bei Skelett- oder Herzmuskerkrankungen wie Myokardinfarkt, Myositis und Muskeldystrophie zeigten immer erhöhte Transaminasenaktivitäten bei physiologischen OCT-Werten (BROWN et al., 1959; ORSTADIUS et al., 1959; DALE et al., 1966; TEGERIS et al., 1969).

Empfindlicher und schneller als die Transaminasen soll die OCT in den meisten Fällen akuter und chronischer Hepatopathien insbesondere von Alkoholzirrrosen, sowie bei extrahepatischen Cholestasen reagieren (HALLBERG et al., 1960; H. REICHARD 1962b; GIRARD et al., 1963; MORETTI et al., 1963, 1964a und b; DALE et al., 1966; RUNDE et al., 1966; TEGERIS et al., 1969; CERIOTTI et al., 1971b, 1973; CHALIFOUX et al., 1972; LITCHFIELD et al., 1974). CORNELIUS et al. (1971) halten die OCT zwar nicht für empfindlicher als die ALT, jedoch soll die OCT-Bestimmung bei Großtieren wegen der nicht leberspezifischen Reaktion der ALT nützlich sein. Ein abweichendes Verhalten wird bei viralen Hepatitiden gesehen, bei denen sowohl bei Menschen als auch bei Hunden die ALT mit stärkeren Anstiegen reagiert als die

OCT, diese jedoch eine ähnliche Tendenz zeigt (H. REICHARD, 1961b; LINDBLAD et al., 1962b).

Zum Nachweis einer Hepatotoxizität von Medikamenten scheint die OCT jedenfalls geeigneter zu sein. Sie ist häufig erhöht, während die Transaminasen in der Norm bleiben oder wesentlich schwächer reagieren (H. REICHARD 1961b; MORETTI et al., 1963).

Während in fast allen Fällen die ALT von der Tendenz her gleiche Reaktion zeigt wie die OCT, findet sich zwischen der Reaktion der AST und der der OCT selten eine solche Korrelation (NORBERG, 1961; LINDBLAD et al., 1962b; KONTINEN et al., 1967, 1971; CORNELIUS, 1971; CHALIFOUX, 1972; LITCHFIELD et al., 1974). Eine Übereinstimmung stellten nur TEGERIS et al. (1969) nach Gallengangsligatur beim Hund und MORETTI et al. (1964a) bei Alkoholzirrrosen des Menschen fest.

3.2.2.2. OCT und Glutamat-Dehydrogenase (GLDH, E.C. 1.4.1.3.)

Die GLDH stellt durch die Katalyse der reversiblen Umwandlung von Ketoglutarat zu Glutamat die Verbindung zwischen Aminosäurenstoffwechsel und dem Zitronensäurezyklus her. Das freiwerdende NH_3 wird in den Harnstoffzyklus eingeschleust, so daß hier eine enge Verbindung zwischen den Stoffwechselwegen der OCT und der GLDH besteht, was sich auch in der Lokalisation beider Enzyme in der Mitochondrienmembran bestätigt. Allerdings ist die GLDH im Gegensatz zur OCT und zur ALT in der PVZ in höherer Konzentration vorhanden als periportal (JUNGERMANN et al., 1978; F. W. SCHMIDT, 1978). Obwohl bei allen Spezies die GLDH in der Leber die höchste Aktivität besitzt, finden sich doch beträchtliche Enzymmengen auch in der Niere (beim Hund 49 % der Leberaktivität), im Gehirn (16 %) und im Herzmuskel

(KELLER, 1979). Nach umfangreichen Untersuchungen (KRAFT et al., 1983, FEDERHEN, 1985) wird die GLDH derzeit als empfindlichster Marker zur Erkennung einer Leberschädigung beim Hund angesehen, weshalb sie als Vergleichsparameter besonders wertvoll erscheint.

Vergleiche zwischen diesen beiden Enzymen wurden bisher nur in Einzelfällen durchgeführt. So stellt FORD (1965) bei Schafen und Rindern nach akuten Intoxikationen eine ähnliche Reaktion beider Enzyme fest, während HENRY et al. (1973) nach CCNU-Applikation bei Hunden eine raschere Reaktion der GLDH sowie eine schnellere Normalisierung der OCT beobachten. Dennoch wird die OCT wegen ihrer höheren Leberspezifität zumindest gleichzeitig zur Bestimmung empfohlen (FORD, 1965; HENRY et al., 1973; TREACHER et al., 1977).

3.2.2.3. OCT und Sorbit-Dehydrogenase (SDH, E.C. 1.1.1.14.)

Die SDH, ein Enzym des Fructose-Stoffwechsels, wird bei Menschen und den meisten Tieren mit der höchsten Aktivität in der Leber gefunden und ist dort im Zytosol lokalisiert (ASADA et al., 1963; CORNELIUS, 1971; STROMBECK, 1979). Bedeutende Aktivitäten lassen sich beim Hund auch in der Niere (50 % der Leberaktivität) und in der Milz sowie in den Testes nachweisen (WIESNER et al., 1965; STROMBECK, 1979).

Das Enzym ist selbst bei schweren Lebererkrankungen nur kurzfristig im Blutplasma erhöht, so daß ihm nur begrenzte Aussagekraft zukommt (KRAFT, 1981), was auch bei den Untersuchungen von KNOLL (1982) an Hunden mit akuter, experimentell provozierter Cholestase festgestellt wurde. Versuche von MORITZ et al. (1972) an gallengangsligierten Ratten konnten aufzeigen, daß zwar die Aktivitäten von OCT und SDH gleich schnell und

stark ansteigen, die SDH jedoch trotz bestehender Ligatur auf Normalwerte abfällt, während die OCT erhöht bleibt. FREEDLAND et al. (1970) sehen weder bei akuten noch bei chronischen und geringgradigen progressiven Leberschädigungen einen Unterschied in der Reaktion der beiden Enzyme. MOORE (1980) hält die beiden Enzyme für die einzigen, die bei allen Spezies eine Leberschädigung anzeigen.

3.2.2.4. OCT und Alkalische Phosphatase (AP, E.C. 3.1.3.1.)

Die AP wird durch eine Gruppe von Isoenzymen repräsentiert, die ubiquitär im Organismus vorkommen. Da jedoch die Halbwertszeit der Isoenzyme im Blut mit Ausnahme der Leber- und Osteoblasten-AP sehr kurz ist, kann eine Aktivitätszunahme der AP im Serum auf eine Leber- oder Knochenkrankheit schließen lassen, wobei letztere anderweitig leicht erkannt werden kann. Während des Wachstums können allerdings physiologische AP-Erhöhungen bis zum 4fachen des Normalwertes auftreten (HOE et al., 1965; KRAFT et al., 1981, 1983).

In der Leber ist die AP nur in sehr geringer Menge vorhanden und dort in der Mikrosomenfraktion besonders der Gallengangsepithelien zu finden (KELLER, 1979). Ihre Aktivität steigt infolge Enzyminduktion und Proliferation des endoplasmatischen Retikulums bei Erkrankungen der Leber oder Gallengänge erst zwei bis drei Tage nach Beginn der Schädigung an, bleibt aber infolge ihrer sehr langen Halbwertszeit auch lange erhöht (LETTOW, 1974, MC COMB et al., 1979). Hohe Aktivitäten werden vor allem bei intra- und extrahepatischen Cholestasen beobachtet (VAN VLEET et al., 1968; CORNELIUS, 1971; KONTINNEN et al., 1971).

Über die Reaktion der OCT gegenüber der AP herrscht

keine einheitliche Auffassung. Bei akuten und chronischen CCl_4 -Intoxikationen des Hundes soll die AP im Gegensatz zur OCT keine oder höchstens geringe Reaktionen zeigen (LITCHFIELD et al., 1974). Erwartungsgemäß steigt die OCT bei extrahepatischer Cholestase früher und schneller, aber auch stärker an als die AP, JONSON et al. (1963) berichten von 10fach höheren OCT-Werten, fällt aber auch, wegen der wesentlich kürzeren Halbwertszeit, früher wieder ab (HALLBERG, 1960). Auch bei kurzfristigen Cholestasen erweist sich die OCT als empfindlicher (H. REICHARD, 1962b). Andererseits zeigen aber TEGERIS et al. (1969) und CHALIFOUX (1972), daß die AP bei extrahepatischer Cholestase früher und empfindlicher reagiert, was mit einer erst verzögerten Schädigung der Leberparenchymzellen erklärt wird. MUSSER et al. (1966) glauben, daß eine Enzymkombination von GOT, AP und OCT die meisten Fälle einer Leberzellschädigung aufdecken kann.

3.2.2.5. OCT und Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT, E.C. 2.3.2.2.)

Bei der GGT, einem Enzym des Aminosäurestoffwechsels, wird die höchste Aktivität in der Niere gefunden. Nur 1 % dieser Aktivität kann in der Leber festgestellt werden, dort ist das Enzym in der mikrosomalen Fraktion der Epithelien der Gallenkanalikuli und Gallengänge lokalisiert (SHAW, 1978; KELLER, 1979). Die GGT steigt aufgrund einer Induktion bei Tieren mit akuter Hepatopathie sowie generalisierten oder lokalen Cholestasen an (GOLDBERG et al., 1975; MOORE, 1980). Nach KRAFT et al. (1983) reagiert sie beim Hund träge und unempfindlicher als die AP, ist in ihrer Aussage aber diesem Enzym vergleichbar, jedoch leberspezifischer.

Vergleiche zwischen der GGT und der OCT waren in der veterinärmedizinischen Literatur nicht zu finden. Beim Menschen wird die GGT bei extrahepatischen Cholestasen und besonders bei Leberzirrhosen für empfindlicher gehalten als die OCT (KONTINEN et al., 1971), was in Einklang steht mit der Feststellung von SHAW (1978), daß die GGT in frischen Bindegewebsproliferationen stark ansteigt, in denen die OCT nicht vorkommt.

3.3. Vergleich der OCT-Aktivitäten mit histologischen Befunden von Lebergewebe

Enzymaktivitätsbestimmungen mit gleichzeitiger histologischer Untersuchung von Lebergewebe wurden bei Menschen, Schafen, Hunden und kleinen Labortieren durchgeführt. Anlaß hierfür waren nicht nur diagnostische und prognostische Indikationen, sondern auch die Fragestellung, ob anhand des Grades pathologischer OCT-Aktivitäten im Serum Rückschlüsse auf Art und Umfang morphologisch erkennbarer Schädigungen des Lebergewebes gezogen werden können. Dabei ergab sich

1. daß keine OCT-Erhöhung ohne eine morphologische Veränderung auftritt (MORETTI et al., 1960, KYLIN et al., 1963; MUSSER et al., 1968; TEGERIS et al., 1969; LIPPI et al., 1970; MORITZ et al., 1972; CERIOTTI, 1973, HENRY et al., 1973; LITCHFIELD et al., 1974),
2. daß vor allem Vakuolisierung und Nekrosen der Hepatozyten, aber auch Veränderungen nur an den Mitochondrien gesehen werden (MORETTI et al., 1960; CARRUTHERS et al., 1962; TEGERIS et al., 1969; MORITZ et al., 1972; LITCHFIELD et al., 1974),

3. daß Art und Umfang der Gewebsschädigung meist mit der Aktivitätszunahme korrelieren (MORETTI et al., 1960; CERIOTTI, 1973; LITCHFIELD et al., 1974),
4. daß reine Fettinfiltrationen keine OCT-Erhöhungen verursachen (KYLIN et al., 1963),
5. daß retinierte Gallensalze zur Schädigung der Mitochondrienmembranen mit nachfolgenden Permeabilitätsstörungen und entsprechenden OCT-Anstiegen führen (MORITZ et al., 1972).

Gegensätzlicher Auffassung sind ALLEN et al. (1977), die bei Schafen, die an Lupinose erkrankt waren, keinerlei Korrelation zwischen Biopsiebefund und OCT-Wert finden konnten.

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. MATERIAL UND METHODIK

1.1. Material

1.1.1. Proben

Als Probenmaterial wurde Serum verwendet. Die Blutproben wurden den Hunden aus der Vena cephalica antebrachii entnommen und zur Serumgewinnung nach mindestens 20minütiger Koagulationszeit 10 Minuten bei 3000 g zentrifugiert.

Die Bestimmung der Kontrollenzyme erfolgte am selben Tag, das Serum zur Untersuchung der OCT wurde jeweils innerhalb 24 Stunden bei -20°C tiefgefroren und erst unmittelbar vor Gebrauch wieder aufgetaut.

1.1.2. Hunde

1.1.2.1. Gesunde Hunde

Untersucht wurden Seren von 27 gesunden Hunden, die aus verschiedenen Gründen wie Impfung, Vorsorgeuntersuchung, Sterilisation und Implantatentfernung in die Klinik gekommen waren. Zur Feststellung des Gesundheitszustandes wurden anamnestische, klinische und labordiagnostische Befunde erhoben. Die Labordiagnostik umfaßte die Parameter: Hämoglobin- und Hämatokritwert, Leukozytenzahl mit Differentialblutbild, Harnstoff- und Blutzuckerspiegel sowie Enzymbestimmungen. Außer der OCT wurden die Aktivitäten der AST, ALT, SDH, GLDH, GGT und AP gemessen, die bei allen Untersuchungen als Vergleichsparameter dienten und im folgenden als

"Vergleichsenzyme" bezeichnet werden. In Tabelle 5 sind die Normbereiche dieser Enzyme aufgeführt.

Tabelle 5: Normbereiche der Vergleichsenzyme:
(KRAFT und DÜRR, 1981)

ALT	≤ 50 U/l
AST	≤ 40 U/l
GLDH	≤ 6 U/l
GGT	≤ 6 U/l
AP	≤ 190 U/l
SDH	≤ 1 U/l

1.1.2.2. Kranke Hunde

Untersucht wurden Serumproben von insgesamt 233 Hunden. Bei 60 Tieren konnten bis zu acht Verlaufskontrolluntersuchungen durchgeführt werden, deren zeitliche Abstände sich nach dem Verlauf der Erkrankung richteten. Bei den Tieren handelte es sich ausschließlich um Hunde, die wegen verschiedenster Krankheitssymptome in der I. Medizinischen Tierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München vorgestellt wurden. Die Diagnostik umfaßte dieselben Parameter wie bei den gesunden Tieren. Je nach Krankheitsbild wurden zusätzliche Untersuchungen durchgeführt, die bei den einzelnen Krankheitsgruppen angegeben sind. Die Auswahl der Tiere erfolgte zunächst vorwiegend nach den Befunden der Enzymbestimmungen, wobei als Kriterium galt, daß mindestens eines der Vergleichsenzyme außerhalb des Normbereiches (siehe Tabelle 5) liegen mußte. Zur Ergänzung der Befunde wurden später auch Serumproben von Hunden untersucht, bei denen die Werte der genannten Enzyme im Normbereich lagen, um zu prüfen, ob eventuell eine isolierte Erhöhung der OCT zu finden wäre.

In einigen Fällen konnte das Krankheitsbild durch eine pathologisch-histologische Untersuchung einer Leberbiopsie, in anderen Fällen durch die pathologisch-anatomische Untersuchung des gestorbenen bzw. euthanasierten Tieres vervollständigt werden. Diese Untersuchungen wurden am Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie (Vorstand: Prof. Dr. J. von Sandersleben) durchgeführt.

Die Tiere wurden nach der Lokalisation bzw. der Ätiologie der Erkrankung verschiedenen Gruppen zugeteilt, die in Tabelle 6 aufgeführt sind. Waren gleichzeitig mehrere Organsysteme erkrankt, erfolgte eine Zuordnung dieser Tiere zu der Gruppe, deren Symptomatik im Vordergrund stand.

Tiere, die vor der ersten Blutentnahme Medikamente erhalten hatten, von denen bekannt ist oder angenommen wird, daß sie eine Wirkung auf die Leber oder deren Enzymsysteme haben, wurden in einer eigenen Gruppe zusammengefaßt.

Tabelle 6: Krankheitsgruppen

Gruppe I:	Primäre Hepatopathien
Gruppe II:	Erkrankungen der Haut
Gruppe III:	Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems
Gruppe IV:	Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes
Gruppe V:	Erkrankungen des exokrinen Pankreas
Gruppe VI:	Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Gruppe VII:	Erkrankungen endokriner Drüsen
Gruppe VIII:	Neoplasien
Gruppe IX:	Intoxikationen
Gruppe X:	Sonstige Erkrankungen
Gruppe XI:	Medikamentös vorbehandelte Hunde

Gruppe I: PRIMÄRE HEPATOPATHIEN (n = 36)

Bei den 36 Tieren dieser Gruppe standen bei der klinischen bzw. labordiagnostischen Untersuchung eindeutig die Symptome der Lebererkrankung im Vordergrund. In allen Fällen lagen mehrere der klinischen Symptome einer Hepatopathie vor (Vergl. Tab. 4 S. 37). Bei 32 Hunden waren mindestens ALT und GLDH erhöht, bei den restlichen vier Tieren konnte anhand der Untersuchung von Biopsiematerial bzw. durch Laparoskopie eindeutig eine Lebererkrankung diagnostiziert werden. Eine Beteiligung weiterer Organsysteme am Krankheitsgeschehen komplizierte in manchen Fällen die sichere Differenzierung zwischen primärer und sekundärer Hepatopathie.

In 17 Fällen konnten Verlaufskontrollen durchgeführt werden, bei neun Tieren wurden hierzu drei und mehr Proben untersucht. Der zeitliche Abstand richtete sich nach dem klinischen Verlauf der Erkrankung und betrug in der Regel ein bis fünf Tage, in wenigen Fällen bis zu vier Wochen.

Biopsien konnten bei fünf Tieren (Nr. 1, 18, 31, 33 und 36) untersucht werden. Dabei ergab sich bei Hund 1 und 33 eine starke Glykogenspeicherung, bei Hund 18 wurde der Verdacht einer solchen geäußert. Bei Hund 31 konnte ein Gallengangsadenokarzinom und bei Hund 36 eine mäßige Verfettung diagnostiziert werden. Sektionen wurden bei 10 Tieren (Nr. 9, 10, 12, 19, 23 bis 27 und 32) durchgeführt. Hier zeigten sich bei Hund 9 eine gallige Peritonitis, bei Hund 10 eine Leberschwellung mit intrahepatischer Cholestase und vorwiegend peripherer großtropfiger Vakuolisierung, bei Hund 12 ausgedehnte, zum Teil eitrige Nekrosen mit Sternzellverfettung, wofür ursächlich eine Leptospiren-Infektion verantwort-

lich gemacht wurde, bei Hund 19 ein metastasierendes Gallengangskarzinom, bei Hund 23 eine Leberzirrhose infolge Kupferintoxikation, bei Hund 24 eine toxische Leberdystrophie mit schwerer intrahepatischer Cholestase, bei Hund 25 eine atrophische Leberzirrhose, bei Hund 26 eine Lymphangiosis carcinomatosa infolge eines Gallengangskarzinoms mit Stauungsikterus, bei Hund 27 eine massive intrahepatische Cholestase mit trüber Schwellung der Hepatozyten sowie bei Hund 32 eine Leberdystrophie mit flächigen, betont zentrolobulären Nekrosen.

Anhand einer Angiographie der Leber konnte bei Hund 4 ein portosystemischer Shunt diagnostiziert werden, was bei einem NH_3 -Gehalt im Serum von bis zu 290 $\mu\text{g}/\text{dl}$ bereits vermutet worden war.

Durch diagnostische Laparotomie konnte bei Hund 8 ein Gallengangsabriß und bei Hund 22 ein Lebertumor festgestellt werden.

Bei Hund 2 konnte die Ursache der Hämaturie und des Ikterus nicht geklärt, eine Intoxikation jedoch nicht ausgeschlossen werden. Hund 7 litt zusätzlich an chronischem Nierenversagen. Bei Hund 11 wies eine Titerbestimmung auf eine Infektion mit *Leptospira saxcoebing* hin. Bei Hund 14 zeigte sich ein erhöhter Cortisolwert (7,5 $\mu\text{g}/\text{dl}$) sowie zusätzlich eine Herzinsuffizienz. Bei Hund 15 lag außer der Hepatopathie eine Hämaturie mit Polydipsie und Polyurie vor, bei Hund 28 wurde der Verdacht einer Intoxikation geäußert, Zusatzbefund war eine Herzinsuffizienz II. bis III. Grades. Bei Hund 29 konnte die Ursache der gleichzeitig aufgetretenen hämorrhagischen Enteritis nicht geklärt werden, und bei Hund 35 wurde eine auf eine Kupferspeicherung zurückzuführende Leberdystrophie vermutet.

Gruppe II: ERKRANKUNGEN DER HAUT (n = 12)

Die Diagnose stützte sich hier hauptsächlich auf die klinische Untersuchung sowie die Hautbiopsie, die bei fünf Hunden (Nr. 39, 41 bis 43, 46) durchgeführt wurde, wobei bei allen Proben das Vorliegen einer chronischen Dermatitis mit Hyperkeratose festgestellt wurde. Hund 40 litt an einer Hausstauballergie, Hund 44 an einer Leck-Dermatitis. Bei Hund 37 und 45 wurde klinisch eine oberflächliche unspezifische Dermatitis diagnostiziert, bei Hund 46 konnten im Geschabsel Demodex-Milben nachgewiesen werden. In diesem Fall konnte nicht geklärt werden, ob der Hund eventuell mit Cortisonpräparaten vorbehandelt war. Bei Hund 47 lag eine allergische Dermatitis, bei Hund 48 ein Zwischenzehenekzem vor.

Gruppe III: ERKRANKUNGEN DES HERZ-KREISLAUFSYSTEMS (n = 42)

Ergänzend zur klinischen und labordiagnostischen Untersuchung wurden hier bei allen Tieren zur Sicherung der Diagnose Röntgenaufnahmen und bei den meisten ein EKG angefertigt.

Eine Sektion wurde bei acht Hunden (Nr. 49 bis 51, 57, 62, 71, 74 und 84) durchgeführt. Die Befunde ergaben bei Hund 49 und 51 eine chronische Stauungsleber aufgrund einer hochgradigen Mitralfibrose, zusätzlich lag bei Hund 49 ein Karzinom im Bereich des Pankreaskörpers vor. Bei Hund 50 wurde eine kongestive Kardiomyopathie, bei Hund 57 eine Verfettung mit regeneratischem Umbau der Leber bei mittelgradiger Mitralfibrose, bei Hund 62 eine Endokarditis valvularis thromboticans unbekannter Ätiologie, bei Hund 71 eine Klappeninsuffizienz mit Ascites und bei Hund 74 ein allgemeiner Ikterus nicht

erklärbarer Ursache, Hydrothorax und hochgradiges Lungenödem festgestellt.

Bei der histologischen Untersuchung einer Leberbiopsie von Hund 70 wurde eine starke zentrolobuläre Stauung mit Glykogenspeicherung, verursacht durch die Herzinsuffizienz, gesehen.

Bei den Hunden 54, 86, 89 und 90 wurden lediglich Herzinsuffizienzen II. Grades festgestellt, wobei im Fall des Hundes 90 außerdem Fieber, Senkungsödeme, Anämie und Thrombozytopenie vorlagen. Bei Hund 77 wurde eine geringgradige Anämie mit Kardiomegalie ohne Insuffizienzzeichen, bei Hund 87 Extrasystolie diagnostiziert. Alle anderen Tiere dieser Gruppe zeigten Herzinsuffizienzerscheinungen verschiedener Schweregrade, wobei die Hunde 52 bis 55, 75 und 83 eine ausgeprägte Hepatomegalie, die Hunde 71, 78 und 85 einen Ascites als Folgeerscheinung entwickelt hatten. Bei Hund 79 lag zusätzlich eine chronische oberflächliche Dermatitis, bei Hund 81 eine Azotämie vor.

Gruppe IV: ERKRANKUNGEN DES GASTROINTESTINALTRAKTES (n = 23)

Bei den 23 Tieren dieser Gruppe standen die klinischen Symptome der gastrointestinalen Erkrankung eindeutig im Vordergrund. In drei Fällen wurde eine zweite Untersuchung als Verlaufskontrolle durchgeführt.

An hämorrhagischer Diarrhoe waren 16 Hunde (Nr. 91 bis 106) erkrankt, wobei bei sieben Hunden (Nr. 91 - 97) Parvoviren im Kot nachgewiesen wurden. Bei Hund 107 wurde lediglich eine nicht blutige Gastroenteritis, jedoch deutliche Schocksymptome und eine hochgradige

Leukopenie beobachtet. Hund 108 hatte eine wäßrige Diarrhoe, Hund 109 und 110 eine Gastritis, wobei bei Hund 110 zusätzlich Herzinsuffizienz und Anämie diagnostiziert wurden. Hund 111 litt an chronischer Enteropathie mit Dysbakterie, Hund 112 an eosinophiler Gastroenteropathie. Bei Hund 113 wurde eine bindegewebige Darmstriktur mit Nekrose eines zehn Zentimeter langen Dünndarmstückes als Ursache der Enteropathie festgestellt.

Die Sektion ergab bei Hund 95 außer den Befunden der Parvovirose eine zentrolobuläre Hyperämie der Leber mit intrahepatischer Cholestase.

Gruppe V: ERKRANKUNGEN DES EXOKRINEN PANKREAS (n = 7)

Untersucht wurden sechs Hunde mit akuter Pankreatitis (Nr. 114 bis 119) und ein Schäferhund mit chronischer Pankreasinsuffizienz (Nr. 120). Die Diagnose stützte sich neben der allgemeinen klinischen und labordiagnostischen Untersuchung auf die pathologisch-anatomischen Befunde (Nr. 115, 116 und 118) bzw. die stark erhöhten Amylase- und Lipase-Aktivitäten im Serum (Nr. 114, 117 und 119) und die Aussage des PABA-Testes (Nr. 120).

Gruppe VI: ERKRANKUNGEN DER NIEREN UND HARNWEGE (n = 10)

Bei den 10 Hunden dieser Gruppe wurden zusätzlich Urinuntersuchungen sowie Elektrolyt- und Kreatininbestimmungen zur Diagnosestellung durchgeführt. Die Sektion zeigte bei Hund 121 außer der Nephropathie mit urämischen Symptomen eine Verfettung der Leber mit

regeneratorischem Umbau. Die Hunde 128 bis 130 litten an Cystitis, bei Hund 129 war auch die Prostata ins Krankheitsgeschehen mit einbezogen. Alle anderen Tiere dieser Gruppe wiesen Zeichen einer Nephropathie mit Azotämie auf. Bei Hund 124 wurde zusätzlich eine Herzinsuffizienz festgestellt.

Gruppe VII: ERKRANKUNGEN ENDOKRINER DRÜSEN

(n = 42)

Zu dieser Gruppe gehören 21 Hunde (Nr. 131 bis 151), die an Morbus Cushing bzw. Cushing-Syndrom erkrankt waren, sowie 21 Hunde (Nr. 152 bis 172) mit Diabetes mellitus. In 17 Fällen konnten Verlaufsuntersuchungen durchgeführt werden.

Die Diagnostik umfaßte bei den Hunden mit Morbus Cushing bzw. Cushing-Syndrom zusätzlich die Bestimmung des Cortisolwertes, wobei bei acht Hunden (Nr. 131, 132, 134, 138, 139, 147, 150 und 151) Werte von 10 µg/dl und mehr, bei vier Hunden (Nr. 140, 144, 146 und 149) Werte von über 6 µg/dl gemessen wurden. Bei Hund 143 lag trotz typischer klinischer Symptome ein Cortisolwert von nur 3,1 µg/dl vor. Fünf Hunde (Nr. 133, 136, 137, 142 und 145) standen zum Zeitpunkt der Blutentnahme unter Therapie mit o'p'-DDD (Mitodane).

Bei fünf Hunden (Nr. 133, 137, 141, 148 und 151) konnte anhand der Sektion der klinische Befund bestätigt werden, bei der Leberhistologie zeigten sich Verfettung (Nr. 141 und 151), regeneratorischer Umbau (Nr. 137 und 148) und Glykogenspeicherung (Nr. 133).

Von den Hunden, bei denen ein Diabetes mellitus diagnostiziert wurde, erhielten neun Hunde (Nr. 152, 154

bis 156, 158, 161, 164, 171 und 172) zum Zeitpunkt der Blutuntersuchung regelmäßig Insulin. Bei allen anderen lagen Blutzuckerspiegel von 250 mg/dl und mehr vor. Bei drei Hunden (Nr. 163, 166 und 169) wurde eine Sektion durchgeführt, das Lebergewebe zeigte hier in allen Fällen eine starke Verfettung.

Gruppe VIII: NEOPLASIEN (n = 17)

a) Leukosen (n = 8)

Von den acht Tieren dieser Gruppe konnte bei drei Hunden (Nr. 173, 176 und 177) eine Biopsie, bei vier Hunden (Nr. 174, 175, 179 und 180) eine pathologisch-anatomische Untersuchung die klinische Verdachtsdiagnose bestätigen. In einem Fall war die klinische Symptomatik der generellen Lymphknotenvergrößerung in Verbindung mit den labordiagnostischen Befunden für die Diagnose ausschlaggebend.

b) andere (n = 9)

Bei der pathologisch-anatomischen bzw. histologischen Untersuchung zeigte sich bei Hund 181 eine massive Aussaat von Karzinomzellen in der Lunge, vermutlich Metastasen eines Mammatumors, außerdem NNR-Adenome beidseits, bei den Hunden 182 bis 184 wurde ein Hämangioendotheliom festgestellt. Bei Hund 185 lag ein unter anderem in die Leber metastasierendes Pankreaskarzinom vor. Bei Hund 186 wurde aufgrund einer Hautbiopsie eine multiple Tumorse eines mesenchymalen Tumors diagnostiziert.

Bei der Laparotomie zeigte sich bei Hund 187 und 188 ein Milztumor, wobei die Leber makroskopisch nicht betroffen zu sein schien. Bei Hund 189 wurde ein Pankreastumor mit Lebermetastasen sowie ein Ovarialtumor gesehen.

Gruppe IX: INTOXIKATIONEN (n = 9)

Bei den neun Hunden dieser Krankheitsgruppe konnte bei drei Tieren (Nr. 195, 197 und 198) nur anhand der klinischen Symptomatik der Verdacht einer Intoxikation geäußert werden. Bei den übrigen konnte anhand anamnestischer und klinischer sowie labordiagnostischer Erhebungen die Diagnose gesichert werden.

Bei den Giften handelte es sich um Cumarin (Nr. 190 und 191), Östrogen (Nr. 192 und 193), Atropin (Nr. 196) und Organophosphate (Nr. 194, 195, 197 und 198).

Gruppe X: SONSTIGE ERKRANKUNGEN (n = 15)

In dieser Gruppe befinden sich alle Tiere, die keiner der vorhergehenden zugeordnet werden konnten. Die Diagnostik richtete sich nach den Belangen der jeweiligen Symptomatik und nach dem Verlauf der Erkrankung.

Die Sektion bestätigte bei Hund 200 das Vorliegen einer chronischen Peritonitis mit Leberschwellung und bei Hund 202 einer Pleuritis nach Durchbruch einer infizierten Brustbeinfraktur. Die Leber war in diesem Fall stark verfettet. Wegen intermittierend auftretender Krampfanfälle wurde Hund 199 vorgestellt, bei Hund 201 und 207 wurde eine Pyometra, bei Hund 203 eine hochgradige Thrombozytopenie, gleichzeitig eine Cystitis und bei Hund 204 eine Babesiose diagnostiziert. Blutgerinnungsstörungen durch Faktorenmangel lagen bei Hund 205 und 206 vor. Hund 208 war an chronisch-eitriger Rhinitis, Hund 209 an Nocardiose mit hochgradigem Thoraxerguß und Hund 210 an chronischer Bronchitis erkrankt. Hund 211 war mit Leishmanien infiziert und bei den Hunden 212 und 213 war eine hämolytische Anämie aufge-

treten, als deren Ursache bei Hund 212 eine Autoimmunkrankheit nachgewiesen werden konnte.

Gruppe XII: MEDIKAMENTÖS VORBEHANDELTE HUNDE
(n = 18)

In dieser Gruppe sind alle Hunde zusammengefaßt, bei denen nachweislich vor der ersten Blutentnahme Medikamente appliziert worden waren, von denen bekannt ist, daß sie eine nachteilige Wirkung auf die Leber haben und durch Schädigung der Zellen oder Induktion Enzym erhöhungen verursachen können. Die gefundenen Enzymaktivitäten sind daher in unbekanntem Maß iatrogen bedingt und verfälschen u.U. das Enzymprofil einer Erkrankung, weshalb sie gesondert betrachtet werden sollen.

Mit Corticosteroiden waren neun Hunde (Nr. 214 bis 218 und 229 bis 233), Hund 215 zusätzlich mit Cytostatica vorbehandelt. Wegen Leishmaniose erhielten die Hunde 219 bis 221 Natrium-Stibogluconat, Hund 222 waren zur Bekämpfung einer rezidivierenden Thrombozytopenie Androgene und Cytostatica appliziert worden. Hund 223 war wegen akuter Schmerzhaftigkeit im Wirbelsäulenbereich mit Phenylbutazon therapiert worden. Die Hunde 224 bis 227 hatten wegen Krampfanfällen Phenobarbital erhalten. Hund 228 war 24 Stunden vor der Blutentnahme mit Xylazin und einem Morphinderivat sediert worden.

1.2. Methodik

1.2.1. Enzymbestimmungen

1.2.1.1. Vergleichsenzyme

Die zur Kontrolle untersuchten Enzyme wurden alle mit Testkombinationen der Firma Boehringer Mannheim und mit Ausnahme der SDH auf einem Autoanalyzer der Firma Hitachi (Hitachi 705) bestimmt. (Boehringer Mannheim Automated Analysis for Hitachi 705).

Die Enzymbestimmung läuft vollautomatisch ab, wobei die entsprechenden Parameter wie Proben- und Substratvolumen, Temperatur, Zeit, Wellenlänge der photometrischen Messung und Umrechnungsfaktoren Bestandteil des eingegebenen Computerprogramms sind.

Zur Sicherung der Präzision und Richtigkeit wurde als Kontrollserum Precinorm U der Firma Boehringer Mannheim eingesetzt. Messungen wurden täglich bei Inbetriebnahme des Gerätes, nach Ansetzen neuer Testlösungen sowie mehrfach im Verlauf eines Arbeitstages durchgeführt. Die Werte lagen immer im Vertrauensbereich.

1.2.1.1.1. Aktivität der Aspartat-Amino-Transferase (E.C. 2.6.1.1)

Die Bestimmung erfolgte nach der "optimierten Standard-Methode" der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie.

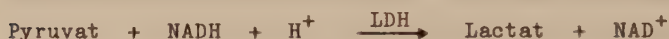
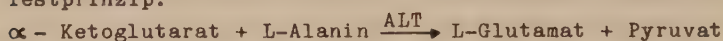
Testprinzip:



1.2.1.1.2. Aktivität der Alanin-Amino-Transferase (E.C. 2.6.1.2)

Die Bestimmung erfolgte nach der "optimierten Standard-Methode" der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie.

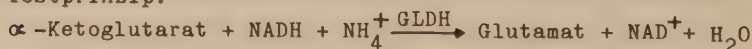
Testprinzip:



1.2.1.1.3. Aktivität der Glutamat-Dehydrogenase (E.C. 1.4.1.3)

Die Bestimmung erfolgte nach der "optimierten Standard-Methode" der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie.

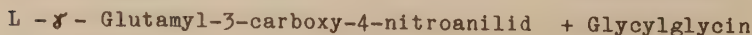
Testprinzip:



1.2.1.1.4. Aktivität der Gamma-Glutamyl-Transferase (E.C. 2.3.2.2)

Die Bestimmung erfolgte nach der Methode von PERSIJN et al. (1976) und SZASZ et al. (1974)

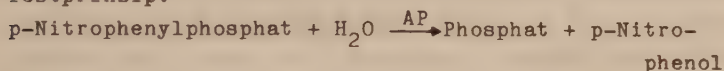
Testprinzip:



1.2.1.1.5. Aktivität der Alkalischen Phosphatase (E.C. 3.1.3.1)

Die Bestimmung erfolgte nach der "optimierten Standard-Methode" der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie

Testprinzip:



1.2.1.1.6. Aktivität der Sorbit-Dehydrogenase (SDH, E.C. 1.1.1.14)

Die Bestimmung erfolgte mit der Test-combination SDH nach der Methode von GERLACH (1957) und GERLACH et (1960).

Testprinzip:



1.2.1.2. Aktivität der Ornithin-Carbamyl-Transferase (OCT, E.C. 2.1.3.3)

Zur Bestimmung der OCT stehen heute für beide Methoden industriell gefertigte Testkits zur Verfügung:

- 1) für die Synthesemethode eine Testkombination der Fa. Bio Mérieux (Marcy l'Etoile, Charbonnières les Bains, Frankreich);
- 2) für die Arsenolysemethode eine Testkombination der Fa. Sigma (Saint Louis, Missouri, USA; Sigma Technical Bulletin No. 108).

Beide Testkombinationen versprechen zwar eine einfache

und weitgehend standardisierte Durchführung der OCT-Bestimmung, erweisen sich aber als relativ kostenintensiv. Eine weitere, auf die Arbeiten von CERIOTTI et al. (1966, 1967) zurückgehende Bestimmungsmethode, bei der die Testreagenzien selbst hergestellt werden müssen und die deshalb arbeitsintensiver aber preisgünstiger ist, wird in einem Standardwerk der Enzymanalyse (BERGMEYER, 1974) beschrieben. Ein Vergleich dieser drei Untersuchungsverfahren bot sich an. Trotz anhaltender Bemühungen war es nicht möglich, innerhalb eines Jahres die für die Arsenolysemethode notwendigen Mikrodiffusionszellen zu beschaffen, so daß die Untersuchung dieser Bestimmungsmethode vom Vergleich ausgeschlossen werden mußte. Die zwei verschiedenen Verfahren der Synthesemethode sind im folgenden beschrieben.

**1.2.1.2.1. Bestimmung der OCT-Aktivität mit einer
Testkombination der Fa. Bio Mérieux
(Abkürzung: M. Bio)**

Methode: Synthese (LORENTZ et al. 1971b; LARTILLOT et al. 1972).

Testprinzip:

Ornithin + Carbamylphosphat $\xrightarrow{\text{OCT}}$ Citrullin + Phosphat

Die Aktivität der OCT ist dabei der Menge an gebildetem Citrullin proportional. Citrullin wird mit der Diacetylmonoxim-Methode im sauren Milieu in Gegenwart von Thiosemicarbazid photometrisch bestimmt. Die Messung der Extinktion erfolgt bei 546 nm.

Zur Durchführung der Bestimmung werden folgende Geräte benötigt:

Photometer

Inkubator, 37°C

Schüttler

Wasserbad, 100°C und 0°C;

Stoppuhr

Probengefäße

Hubkolbenpipetten: 50, 100, 200, 250, 1000 µl.

An Reagenzien werden benötigt:

a) Inkubationsreaktion:

Funktion	Substanz	Konzentration im Test
Substrat 1	Carbamylphosphat	25 mmol/l
Hilfsreagenz	Urease	800 IU/l
Puffer	EDTA-Puffer pH 7,0	120 mmol/l
Substrat 2	Ornithin	12 mmol/l
Standard	Citrullin	25 IU/l OCT
Proteinfällung	Trichloressigsäure, 10 %	

b) Farbreaktion:

Funktion	Substanz	Konzentration der Reagenzien
saures Reagenz	Schwefelsäure,	1,1 mol/l
	Phosphorsäure	4,8 mol/l
	Ferrichlorid	2,35 mmol/l
Farbreagenz	Diacetylmonoxim	60,0 mmol/l
Hilfsreagenz	Thiosemicarbazid	3,3 mmol/l

Arbeitsgang:

Zur Durchführung wurden alle in der Arbeitsanleitung des Herstellers angegebenen Volumina halbiert.

a) Inkubationsreaktion:

Arbeitslösung aus Substrat und Puffer nach Vorschrift herstellen und in Reagenzgefäße nach folgendem Schema pipettieren:

	Serum	Leerwert	Bestimmung
Arbeitslösung	100 µl		100 µl
Ornithinlösung	-		50 µl
genau 2 Minuten bei 37°C inkubieren			
Serum auf	100 µl		100 µl
37°C erwärmt			
mischen,			
genau 20 Minuten bei 37°C inkubieren			
Trichloressigsäure 10 %	250 µl		250 µl
Ornithinlösung	50 µl		-

mischen,

15 Minuten im Eisbad stehen lassen,

10 Minuten bei 3000 g zentrifugieren

b) Farbreaktion:

Pro Bestimmungsreihe werden zusätzlich ein Reagenzienleerwert und eine Standardprobe angesetzt.

	Reagenz- leerwert	Standard (St)	Serum- leerwert (Le)	Serum- Bestimmg (Be)
Überstand der				
Enteileißung	-	-	200 µl	200 µl
Citrullinstandard	-	100 µl	-	-
Aqua bidest.	100 µl	-	-	-
Trichloressigs. 10%	100 µl	100 µl	-	-
saures Reagenz	1000 µl	1000 µl	1000 µl	1000 µl
Diacetylmonoxim	250 µl	250 µl	250 µl	250 µl
Thiosemicarbazid	250 µl	250 µl	250 µl	250 µl

- mischen,
- acht Minuten im kochenden Wasserbad stehen lassen,
- in kaltem Wasserbad abkühlen,
- in Halbmikroküvetten umfüllen,
- Extinktion bei 546 nm photometrisch messen
(Reagenzienleerwert = 0-Wert)

Berechnung:

$$U/l = \frac{\text{Extinktion Be} - \text{Extinktion Le}}{\text{Extinktion St}} \times 25$$

Der Faktor (25) setzt sich zusammen aus den Faktoren:
50 (Gehalt des Standards), 2 (Aliquot des Überstandes),
5 (Serumaliquot) und 1:20 (Zeit).

Serumverdünnungen:

Bei OCT-Aktivitäten über 100 U/l wurde das Serum mit
physiologischer NaCl verdünnt.

Qualitätskontrolle:

Bei allen Serumproben wurden Doppelbestimmungen durch-
geführt und daraus der Mittelwert berechnet. Zusätzlich
wurde zur Überprüfung der Präzision und Richtigkeit pro
5 bis max. 11 Proben ein Kontrollserum (Zymotrol,
Fa. Bio Mérieux, Charbonnières les Bains, Frankreich)
mitbestimmt.

1.2.1.2.2. Bestimmung der OCT-Aktivität nach einem nicht standardisierten Testverfahren (Abkürzung: M.Berg)

Methode: Synthese (BERGMEYER 1974)

Reaktionsprinzip:

Carbamylphosphat + Ornithin $\xrightarrow{\text{OCT}}$ Citrullin + Phosphat

Die pro Zeiteinheit gebildete Citrullinmenge dient als Maß für die OCT-Aktivität. Citrullin wird nach Zerstörung des Harnstoffs aus der Probe mit Urease in der Diacetylmonoxim-Antipyrin-Reaktion photometrisch bestimmt (CERIOTTI et al., 1965).

Die Messung der Extinktion erfolgt bei 460 nm.

Außer den unter 1.2.1.2.1. genannten Geräten ist zur Durchführung der Bestimmung zusätzlich ein Spektralphotometer erforderlich.

Zur Durchführung werden folgende Reagenzien (in p.a.-Qualität) benötigt:

1. Dinatriumhydrogenphosphat, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$
2. Kaliumhydrogenphosphat
3. Carbamylphosphat als Dilithiumsalz
4. L-Ornithin-monohydrochlorid
5. L-Citrullin
6. Urease (Trockenpulver; = 5 U/mg bei 30°C)
7. Trichloressigsäure 10%
8. Antipyrin
9. Diacetylmonoxim
10. Eisen-(III)-Sulfat, $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 \times \text{H}_2\text{O}$
11. Schwefelsäure, konzentriert
12. Eisessig
13. Äthylenglycol

Die Herstellung der Lösungen erfolgt nach Anweisung (BERGMEYER, 1974, S. 233 - 234).

Die Urease-Lösungen sind instabil und müssen daher unmittelbar vor Gebrauch angesetzt werden. Auch das Farb-reagenz kann erst unmittelbar vor der Verwendung aus zwei stabilen Lösungen hergestellt werden.

Arbeitsgang:

Die Lösungen und das Serum werden nach folgendem Schema in Reagenzgefäße pipettiert:

	Standard (St)	Serum Citrullinwert (Ci)	OCT-Be- stimmungs- ansatz (Be)
Serum	-	50 µl	50 µl
Urease- Substratlg.	-	-	400 µl
Urease-Lösung	400 µl	400 µl	-
Citrullin- Standardlg.	50 µl	-	-

Herstellung der Leerwerte:

Für Ci und Be jeweils statt Serum 50 µl, für St 450 µl Puffer einsetzen. Die Weiterbehandlung aller Proben ist indentisch:

- Proben mischen,
- bei 37°C inkubieren,
- nach genau 15 Minuten Eiweißfällung mit 550 µl Trichloressigsäure 10% (zur genauen Einhaltung der Inkubationszeit wurden die Proben im Abstand von 10 Sekunden angesetzt und nach 15 Minuten ebenfalls im 10-Sekunden-Abstand mit einem Multipipettor mit Trichloressigsäure versetzt),
- 15 Minuten im Eisbad stehen lassen,
- bei 3000 g 10 Minuten zentrifugieren,
- 750 µl Überstand und 750 µl Farbreagens in Reagenzgläser pipettieren,
- mischen,
- 25 Minuten in siedendes Wasserbad stellen,
- in jedes Reagenzglas 100 µl Äthylenglycol pipettieren,
- auf Raumtemperatur abkühlen lassen,
- Messung der Extinktionen bei 460 nm gegen den jeweiligen Leerwert.

Berechnung:

$$\text{OCT-Aktivität (U/l)} = \frac{\text{Extinktion Be} - \text{Extinktion Ci}}{\text{Extinktion St}} \times 33,5$$

Der Faktor (33,5) setzt sich zusammen aus den Faktoren 1 (Temperatur, 37°C), 1:15 (Zeit) und 500 (Konzentration der Standardlösung, 500 nmol/ml).

Überprüfung der Urease-Aktivität:

Pro zehn Proben wurde jeweils einmal die Urease-Aktivität überprüft. Dazu wurden 50 µl eines Harnstoffstandards (5 mmol/l) mit 400 µl Ureaselösung angesetzt und in der selben Weise wie die übrigen Proben weiterbehandelt. Bei befriedigender Aktivität der Urease war die Extinktion der Probe = 0.

Verdünnungen:

Bei Extinktionen über 0,800 wurden Serumverdünnungen mit physiologischer NaCl hergestellt.

Qualitätskontrolle:

Von allen Proben inklusive Kontrollserum wurden Doppelbestimmungen durchgeführt. Zur Prüfung der Präzision wurden Reihenbestimmungen einer Serumprobe durchgeführt. Zur Prüfung der Richtigkeit wurde pro zehn Proben ein Kontrollserum (Zymotrol, Fa. Bio Mérieux) mitbestimmt.

1.2.2. Untersuchungen zur Haltbarkeit der OCT-Aktivität im Serum

Diese Untersuchungen wurden durchgeführt, da es aus technischen Gründen erforderlich geworden war, die Seren z. T. über vier Monate tiefgefroren (-20°C) aufzubewahren und in der Literatur diesbezüglich wider-

sprüchliche Angaben gemacht werden (Vergleiche II. 2.4.). Zusätzlich wurden weitere Lagerungsbedingungen, die für die Praxis der Enzymbestimmung wichtig sein könnten, getestet. Alle Serumproben wurden innerhalb sechs Stunden nach der Blutentnahme bei -20°C tiefgefroren.

1.2.2.1. Haltbarkeit der Enzymaktivität bei -20°C

Serumproben von 11 Hunden und ein Kontrollserum (Zymotrol, Fa. Bio Mérieux) wurden in jeweils acht bis 15 Portionen geteilt und tiefgefroren (-20°C). In zwei- bis vierwöchigen Abständen wurde pro Serum jeweils eine Probe aufgetaut und unmittelbar danach untersucht. Der Versuchszeitraum betrug vier bis zehn Monate. Zu Beginn und bei Abschluß der Reihe wurden jeweils Doppelbestimmungen durchgeführt.

1.2.2.2. Haltbarkeit der Enzymaktivität bei wiederholtem Tiefgefrieren

Serumproben von zehn Hunden wurden für mindestens eine Woche tiefgefroren (-20°C). Nach dem Auftauen auf Zimmertemperatur wurde die erste Bestimmung (Doppelbestimmung) durchgeführt, der Rest des Serums zwei Stunden bei Zimmertemperatur (20°C) stehengelassen, danach wieder tiefgefroren (-20°C). Die zweite Bestimmung (Doppelbestimmung) erfolgte nach weiteren zehn Tagen ebenso unmittelbar nach dem Auftauen.

1.2.2.3. Haltbarkeit der Enzymaktivität bei 4°C

Serumproben von zehn Hunden wurden in jeweils vier

Portionen für mindestens eine Woche tiefgefroren (-20°C). Nach dem Auftauen auf Zimmertemperatur (20°C) wurden zwei Proben sofort bestimmt, zwei Proben nach 24stündiger Lagerung im Kühlschrank (4°C).

1.2.2.4. Haltbarkeit der Enzymaktivität bei 20°C

Serumproben von zehn Hunden wurden für mindestens eine Woche bei -20°C tiefgefroren. Nach dem Auftauen auf Zimmertemperatur (20°C) wurde die erste Bestimmung, 24 Stunden später die zweite Bestimmung (jeweils Doppelbestimmungen) durchgeführt. Das Serum wurde in dieser Zeit bei Zimmertemperatur (20°C) aufbewahrt.

2. ERGEBNISSE

2.1. Vergleich der Methoden

2.1.1. Enzymaktivitäten

Bei 33 Proben wurde jeweils mit beiden vorher beschriebenen Methoden die OCT-Aktivität bestimmt. Die ermittelten Vergleichswerte zeigt Tabelle 8.

Abb. 2 zeigt die Werte in graphischer Darstellung mit der Regressionsgeraden ($y = 0,69 x - 1,74$); angegeben sind jeweils die Mittelwerte der Doppelbestimmungen.

Tabelle 8: **Enzymaktivitäten der zwei Methoden**

Serum Nr.	M.Berg(IU/l)		M.Bio (IU/l)	
	1.Best.	2.Best.	1.Best.	2.Best.
1	14,6	15,6	20,4	20,8
2	17,1	16,4	22,3	21,7
3	18,7	25,5	37,9	37,6
4	1,0	2,6	6,3	6,4
5	41,8	43,7	66,8	69,7
6	45,8	47,1	80,0	80,3
7	343,2	343,2	491,7	493,1
8	10,6	9,0	11,2	10,6
9	15,8	15,2	10,5	10,5
10	73,2	72,2	115,6	114,8
11	26,0	26,8	42,1	42,5
12	21,5	22,9	24,0	23,1
13	13,3	13,8	35,9	36,3
14	6,5	6,9	26,3	27,9
15	4,3	6,2	13,5	13,1
16	6,5	7,6	15,3	15,2
17	0,0	0,0	1,9	1,7
18	28,5	28,8	47,7	51,3
19	5,1	4,1	5,1	6,3
20	10,5	14,7	10,5	9,6
21	6,5	4,9	8,8	10,2
22	12,2	9,8	22,6	22,6
23	6,4	9,0	12,0	11,4
24	10,1	9,5	16,7	16,2
25	0,0	0,0	3,1	2,2
26	8,0	8,8	11,0	10,6
27	25,0	24,6	49,2	49,9
28	27,9	31,3	53,1	52,6
29	6,4	6,7	9,0	9,2
30	4,8	6,5	5,7	5,7
31	14,3	13,2	20,3	19,9
32	2,1	3,7	2,4	2,3
33	9,1	5,9	6,2	6,4

In Tabelle 9 sind die jeweiligen Mittelwerte aus den Doppelbestimmungen und die relativen Abweichungen der mit M. Berg ermittelten Werte von den Werten aus M. Bio (= 100%) angegeben. Die Werte M. Bio sind nach Größe geordnet.

Tabelle 9: Mittelwerte aus den Doppelbestimmungen und relative Abweichung der M.Berg von M.Bio

M. Bio (x, IU/l)	M. Berg (x, IU/l)	Abweichung % M. Berg von M. Bio (M. Bio = 100%)
492,4	343,2	- 30,3
115,2	72,7	- 36,9
80,2	46,4	- 42,2
68,2	42,8	- 37,2
52,8	29,6	- 43,1
49,6	24,8	- 50,0
49,5	28,6	- 42,2
42,3	26,4	- 37,6
37,8	22,1	- 41,5
36,1	13,6	- 62,3
27,1	6,7	- 75,3
23,6	22,2	- 5,9
22,6	11,0	- 51,3
22,0	16,8	- 33,6
20,6	15,1	- 26,7
20,1	13,8	- 41,4
16,4	9,8	- 40,2
15,2	7,0	- 54,0
13,3	5,2	- 60,9
11,7	7,7	- 34,2
10,9	9,8	- 10,1
10,8	8,4	- 16,8
10,5	15,5	+ 47,6
10,0	12,6	+ 26,0
9,5	5,7	- 40,0
9,1	6,6	- 27,5
6,4	1,8	- 71,9
6,3	7,5	+ 19,0
5,7	5,6	- 1,8
5,7	4,6	- 19,3
2,6	0,0	-100,0
2,4	2,9	+ 11,5
1,8	0,0	-100,0

Durchschnittliche Abweichung: 40,5 %.

Werden die zwei Werte, die bei M. Berg nicht messbar waren und daher mit 100 % Abweichung in die Rechnung eingehen nicht berücksichtigt, beträgt die durchschnittliche Abweichung nur noch 36,7 %.

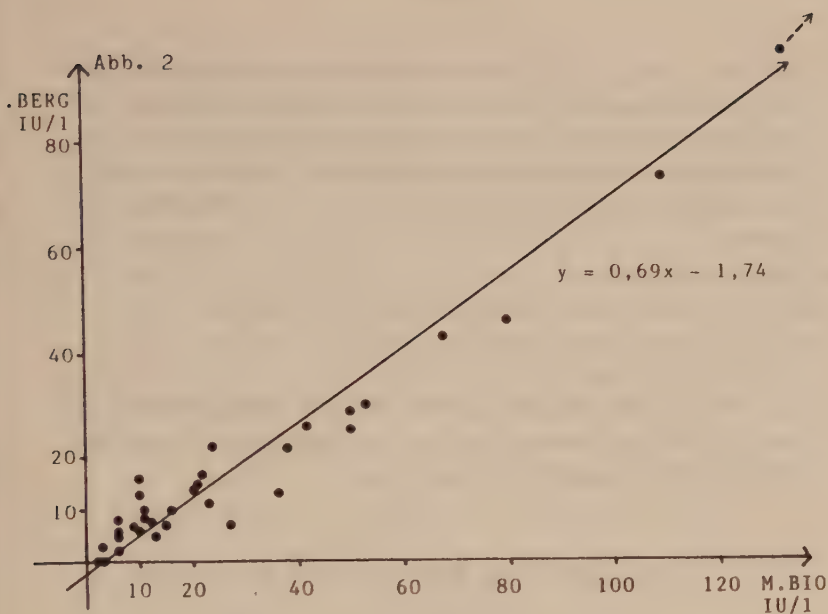


Abb. 2 zeigt die Werte in graphischer Darstellung mit der Regressionsgeraden ($y = 0,69 x - 1,74$); angegeben sind jeweils die Mittelwerte der Doppelbestimmungen.

Die Korrelation der beiden Methoden ist mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,997$ sehr hoch. Auch nach Elimination des Extremwertes (492 IU/l), der eventuell eine bessere Korrelation als tatsächlich vorhanden vortäuschen kann, ergibt sich noch ein Korrelationskoeffizient von $r = 0,967$.

Trotz dieser hohen Korrelationen zeigt sich doch eine starke Schwankung bei den Abweichungen der Einzelwerte. Es fällt auf, daß in Bereichen > 40 IU/l (M. Bio) die entsprechenden Aktivitätswerte bei M. Berg um 30 bis 50%, im Bereich von 11 bis 40 IU/l (M. Bio) um 5 bis 75% geringer sind und bei Werten < 11 IU/l (M. Bio)

bei M. Berg Aktivitätszunahmen bis 48 % sowie auch Aktivitätsabnahmen bis zu nicht meßbaren Werten (0) entsprechend einer 100%igen Abweichung vorhanden sind. Daraus geht hervor, daß besonders geringere Enzymwerte mit M. Berg nicht ausreichend genau bestimmt werden können.

2.1.2. Qualitätskontrolle

Um die Zuverlässigkeit der zwei Methoden testen und vergleichen zu können, wurden verschiedene Qualitätskontrollen durchgeführt.

2.1.2.1. Richtigkeit und Präzision von Tag zu Tag

Als Serum wurde Kontrollserum Zymotrol, Fa. Bio Mérieux, verwendet, mit einem angegebenen Richtwert von 33 IU/l OCT. Bemerkenswert ist, daß für diesen Wert kein 2s- und 3s-Bereich angegeben wird, was möglicherweise auf die niedrige Untersuchungsfrequenz zurückzuführen ist. Die Bestimmungen erfolgten jeweils zu Beginn eines jeden oder jeden zweiten Arbeitsganges. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 10.

Tabelle 10: Richtigkeit und Präzision von Tag zu Tag

Methode	n	$\bar{x}$	SD	CV
M. Bio	52	31,2	2,1	6,7 %
M. Berg	10	18,4	3,9	21,2 %

n = Anzahl der untersuchten Seren

$\bar{x}$ = Mittelwert

SD = Standardabweichung

CV = Variationskoeffizient

Die ermittelten Werte zeigen

1. daß die Präzision bei M. Bio mit einem CV von 6,7 % gut, bei M. Berg mit einem CV von über 20 % unzureichend ist, wobei der höhere Stichprobenumfang bei M. Bio die Werte dieser Methode zusätzlich begünstigt,
2. daß die Richtigkeit bei M. Bio gut ist, der Mittelwert weicht nur um 5,5 % vom Richtwert ab, während die Richtigkeit bei M. Berg mit einer Abweichung des Mittelwertes von 42,2 % vom Richtwert ebenfalls als unzureichend bezeichnet werden muß,
3. daß die OCT-Aktivität im Kontrollserum (Zymotrol) in einem Arbeitsbereich von 31 ± 4 IU/l (2s-Grenze) bzw. 31 ± 6 IU/l (3s-Grenze) liegt.

2.1.2.2. Präzision in der Reihe

Untersucht wurde pro Methode Serum von einem Hund, dessen Aktivität jeweils in zwei direkt aufeinanderfolgenden Arbeitsgängen untersucht wurde. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 11.

Tabelle 11: Präzision in der Reihe

	n	$\bar{x}$	SD	CV
M. Bio	10	22,5	0,9	4,0 %
M. Berg	12	18,5	1,5	8,1 %

Die Werte lassen bei beiden Methoden eine deutlich bessere Präzision in der Reihenbestimmung als in der Bestimmung von Tag zu Tag erkennen. Dennoch ist auch hier M. Bio überlegen, wenngleich die Ergebnisse bei M. Berg ausreichende Präzision gewährleisten.

2.1.2.3. Präzision der Doppelbestimmungen

Untersucht wurden Seren von 33 Hunden, bei denen mit jeder der beiden Methoden die OCT-Aktivitäten in Doppelbestimmung gemessen wurden. Von den zwei Werten der Doppelbestimmung wurde jeweils der Mittelwert sowie die mittlere und die maximale Abweichung der Einzelwerte bestimmt. In Tabelle 12 sind die Ergebnisse angegeben.

Tabelle 12: Präzision der Doppelbestimmungen

Methode	n	mittl. Abw.	max. Abw.
M. Bio	33	0,10	1,8
M. Berg	33	0,29	3,4

n = Anzahl der Serumpaare

mittl. Abw. = mittlere Abweichung vom Mittelwert der Doppelbestimmung

max. Abw. = maximale Abweichung vom Mittelwert der Doppelbestimmung

Auch bei dieser Untersuchung zeigt sich, daß bei M. Bio eine wesentlich geringere Abweichung der Werte der Doppelbestimmung festzustellen und damit eine bessere Präzision zu erreichen ist.

2.1.3. Technische Unterschiede in der Durchführung der Bestimmung

2.1.3.1. Reagenzien

Die Beschaffung der benötigten Reagenzien ist bei beiden Methoden problemlos, bei M. Berg jedoch wesent-

lich aufwendiger. In der Zusammenstellung der Reagenzien unterscheiden sich die beiden Methoden hauptsächlich durch die Art des Puffers und das Farbhilfsreagenz. Untersuchungen von LORENTZ et al. (1971b) haben ergeben, daß die Pufferzusammensetzung von entscheidendem Einfluß auf die Aktivität der OCT ist. So wirkt Phosphatpuffer (M. Berg) als schwacher Inhibitor, während EDTA-Puffer (M. Bio) die OCT gering aktiviert. Gemessen an einer Standardaktivität bei Triäthanolamin-Puffer von 1 verhält sich die Enzymaktivität bei Phosphatpuffer zu der bei EDTA-Puffer wie 0,8 : 1,2. Die Verwendung des EDTA-Puffers trägt bei M. Bio dazu bei, daß geringe OCT-Aktivitäten noch gemessen werden können.

Für die Rotfärbung der Endlösung bei M. Bio ist das Farbhilfsreagenz verantwortlich. Dadurch wird die Wellenlänge der Extinktion so verändert, daß die Messung mit einem einfachen Refraktionsphotometer möglich ist.

Bei M. Berg wurde teilweise eine Entmischung der Endlösung beobachtet, was zu starken Schwankungen der Extinktionswerte bei der Messung führte.

2.1.3.2. Geräte

Hauptunterschied zwischen beiden Methoden ist, daß bei M. Berg zur Extinktionsmessung ein Spektralphotometer benötigt wird und daß zur Herstellung der Lösungen ein hoch empfindliches pH-Meter (z.B. Glaselektrode) und eine elektronische Waage erforderlich sind. Solche Geräte stehen üblicherweise Praxislabors nicht zur Verfügung, so daß die Durchführung der Enzymbestimmung mit M. Berg auf wenig Kliniken beschränkt ist, während bei M. Bio die übliche Laborausrüstung ausreicht.

2.1.3.3. Haltbarkeit der Reaktionslösungen

Die Haltbarkeit der Lösungen ist bei M. Bio unter Beachtung der Arbeitsanleitung gut, ebenso für die Lösungen der M. Berg mit Ausnahme der Urease- und Urease-Carbamyl-Phosphat-Lösungen, die sich als sehr instabil erwiesen haben. Trotz Herstellung der Lösungen im Eisbad und sofortiger Tiefkühlung auf -20°C in Einzelportionen, nahm die Aktivität der Urease in der Lösung bereits am vierten Tag nach Herstellung deutlich ab, was an der Zunahme der Extinktion der Harnstoff-Ureaseprobe festzustellen war. Auch dies erschwert die Durchführung der M. Berg erheblich.

2.1.3.4. Arbeitsgang

Der Arbeitsgang ist bei beiden Methoden prinzipiell sehr ähnlich und benötigt etwa denselben zeitlichen Aufwand.

2.1.4. Konsequenz

Industriell vorgefertigte, standardisierte Reagenzmischungen tragen bei M. Bio entscheidend zur Verbesserung der Präzision und Richtigkeit sowie zur Reduzierung des technischen und zeitlichen Aufwandes der Enzymuntersuchung bei und lassen damit eine routinemäßige Bestimmung des Enzyms zu.

Der Einsatz von EDTA-Puffer bei M. Bio erhöht die Sensibilität dieser Methode, so daß besonders die physiologischerweise geringen Aktivitäten noch zuverlässig gemessen werden können.

Zur Bestimmung der OCT wird trotz des finanziellen Mehraufwands die Testkombination der Fa. Bio Mérieux

empfohlen, die daher auch in allen weiteren Untersuchungen angewandt wurde.

2.2. Haltbarkeit der OCT-Aktivität im Serum

2.2.1. Haltbarkeit der Enzymaktivität bei -20°C (n = 12)

In Tabelle 13 sind die im Abstand von zwei bis vier Wochen über eine maximale Zeitspanne von 34 Wochen gemessenen OCT-Aktivitäten angegeben.

Tabelle 13a zeigt die jeweiligen Mittelwerte, Standardabweichungen sowie die Variationskoeffizienten der Werte von Tabelle 13.

Tabelle 13a: Änderung der OCT-Aktivität nach Lagerung bei -20°C; $\bar{x}$, SD, CV

Proben-				
Nr.	n	$\bar{x}$ (IU/l)	SD(IU/l)	CV(%)
1	11	32,9	1,4	4,2
2	11	8,3	0,8	9,6
3	10	33,2	1,3	3,9
4	12	2,6	0,5	19,2
5	9	11,4	0,8	7,0
6	11	11,3	0,6	5,3
7	7	19,4	0,7	3,6
8	8	5,4	0,5	9,2
9	7	9,2	0,8	8,7
10	10	17,9	0,9	5,0
11	7	1680,2	61,8	3,7
12	8	3,3	0,6	18,2

Die Verlaufskurven der Enzymwerte in bezug auf den zeitlichen Abstand der Bestimmung von der Serumgewinnung sind in Abb. 3 aufgezeichnet.

Tabelle 13: Haltbarkeit der OCT-Aktivität bei -20°C; Enzymwerte (IU/l)

Proben-Nr.	Bestimmung	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
1	32,8	35,3	33,0	29,9	32,9	34,6	31,6	33,5	33,7	32,6	32,3	-	-
2	9,0	9,8	7,3	8,0	7,2	8,0	9,0	8,1	8,4	8,3	8,4	-	-
3	35,4	34,3	31,7	32,9	31,5	31,9	34,1	34,0	32,4	33,3	-	-	-
4	3,1	1,8	2,6	2,4	2,7	2,0	2,3	2,4	3,0	3,3	2,6	3,1	-
5	10,5	12,0	10,7	11,3	12,4	12,0	10,7	10,3	12,3	-	-	-	-
6	11,2	11,6	10,9	10,3	11,5	11,9	11,8	11,1	11,9	11,8	10,2	-	-
7	19,3	18,4	20,5	19,0	19,4	19,8	19,8	-	-	-	-	-	-
8	5,7	5,5	5,3	5,3	5,9	4,6	4,9	6,3	-	-	-	-	-
9	9,9	9,4	9,2	7,9	10,0	8,5	9,9	-	-	-	-	-	-
10	18,8	18,5	18,0	16,7	17,7	17,0	18,0	17,0	19,6	17,9	-	-	-
11	1711,8	1594,5	1795,3	1667,6	1660,9	1679,5	1651,5	-	-	-	-	-	-
12	3,5	3,2	3,1	3,3	3,4	3,1	2,3	4,6	-	-	-	-	-

Proben-Nr. 1 = Kontrollserum (Zymotrol)

Proben-Nr. 2 - 12 = Hundeserum

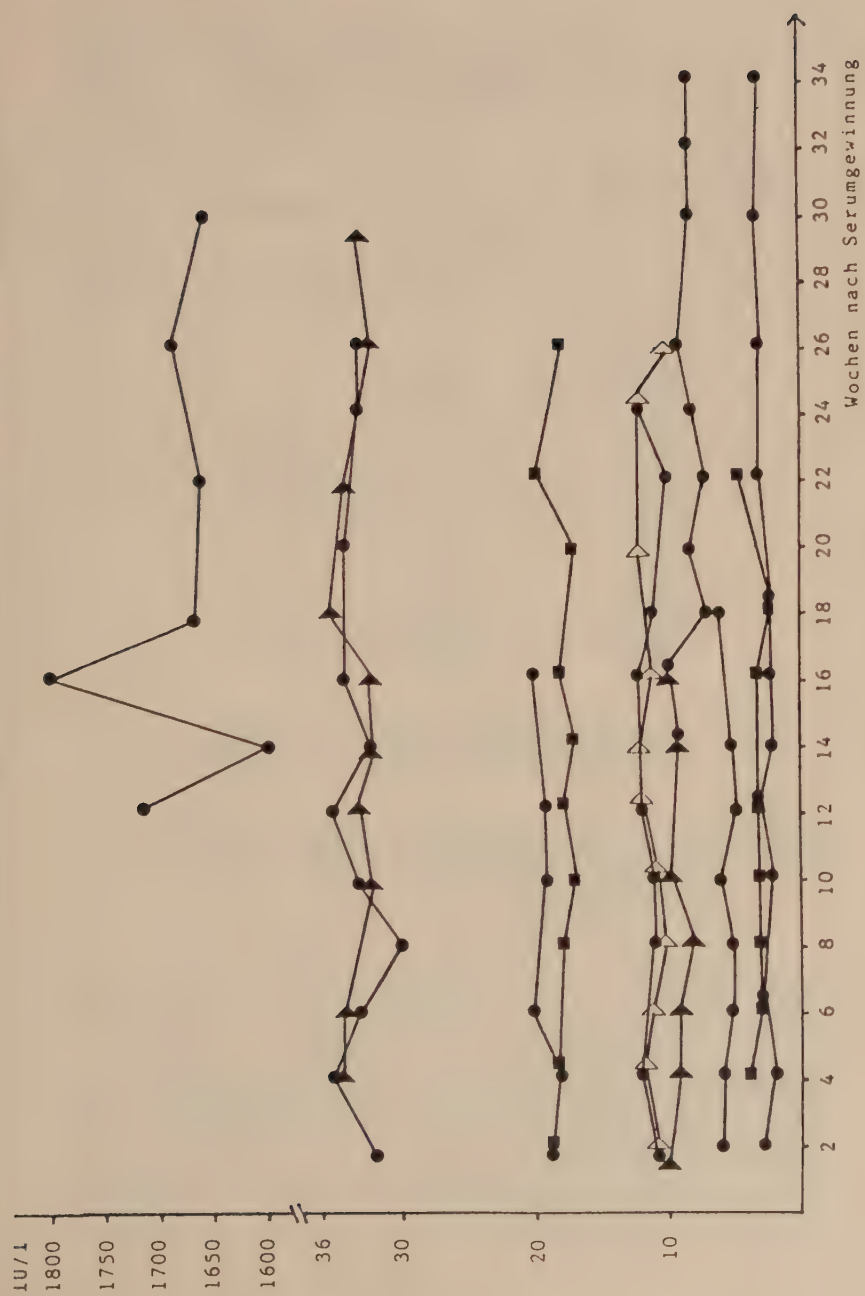


Abb. 3: OCT-Aktivitäten im Serum nach Lagerung bei -20°C

Aus den Ergebnissen kann geschlossen werden,

1. daß es bei OCT-Aktivitäten von ≥ 4 IU/l und Tiefgefrierlagerung des Serums (-20°C) über eine Dauer von bis zu acht Monaten zu keiner signifikanten Änderung des Enzymwertes kommt - die Werte liegen mit einem CV von $<10\%$ im normalen Schwankungsbereich von Enzymbestimmungen -;
2. daß bei geringen OCT-Aktivitäten von < 4 IU/l stärkere, aber nicht gerichtete Schwankungen auftreten können;
3. daß die Aktivität im Hundeserum ebenso stabil bleibt wie im Kontrollserum;
4. daß folglich eine Lagerung des Serums zur Bestimmung der OCT bei -20°C über mindestens sieben Monate ohne signifikante Aktivitätsänderung möglich ist.

2.2.2. Haltbarkeit der Enzymaktivität bei wiederholtem Tiefgefrieren (n = 10)

In Tabelle 14 sind die gemessenen OCT-Aktivitäten (Mittelwerte der Doppelbestimmungen) angegeben.

Bestimmung 1: Unmittelbar nach dem ersten Auftauen,
Bestimmung 2: Nach Auftauen und einer weiteren
Lagerungsperiode von zehn Tagen bei
 -20°C .

Die durchschnittliche Abweichung beträgt 2,4 %, wobei sowohl Aktivitätszu- wie auch -abnahmen beobachtet werden, die jedoch sehr gering sind und innerhalb des Bestimmungsfehlers liegen. Zweimaliges Tiefgefrieren führt demnach nicht zu signifikanten Änderungen der OCT-Aktivität.

Tabelle 14: Änderung der OCT-Aktivität nach wiederholtem Tiefgefrieren

Proben-Nr.	Bestimmung 1	Bestimmung 2	Änderung der Enzymaktivität
	(IU/l)	(IU/l)	Best 2 : Best 1 in % (Best 1 = 100 %)
1	51,3	48,1	- 6,2
2	7,3	7,5	+ 2,7
3	35,8	36,2	+ 1,1
4	34,3	34,8	+ 1,4
5	759,8	751,2	- 1,1
6	1600,7	1591,4	- 0,6
7	1151,2	1164,9	+ 1,1
8	7,3	7,9	+ 8,2
9	297,0	293,6	- 1,2
10	83,9	84,4	+ 0,5

2.2.3. Haltbarkeit der Enzymaktivität bei 4°C (n = 10)

In Tabelle 15 sind die gemessenen OCT-Aktivitäten (Mittelwerte der Doppelbestimmungen) angegeben.

Bestimmung 1: Unmittelbar nach dem Auftauen,

Bestimmung 2: Nach 24stündiger Lagerung im Kühlschrank (4°C).

Die durchschnittliche Abnahme der Enzymaktivität beträgt 8,9 %.

Bei Aufbewahrung des Serums im Kühlschrank (4°C) ist demnach mit einem Aktivitätsverlust der OCT von durchschnittlich 9 % innerhalb von 24 Stunden zu rechnen.

Tabelle 15: Änderung der OCT-Aktivität nach 24stündiger Lagerung bei 4°C

Proben-Nr.	Bestimmung	Bestimmung	Änderung der Enzymaktivität
	1 (IU/l)	2 (IU/l)	Best 2 : Best 1 in % (Best 1 = 100 %)
1	6,8	5,9	- 13,2
2	394,0	376,8	- 4,4
3	1876,2	1379,8	- 26,5
4	6,2	5,7	- 9,1
5	64,5	59,2	- 8,2
6	23,2	21,9	- 5,6
7	27,4	27,0	- 1,5
8	51,3	48,2	- 6,0
9	10,0	9,0	- 10,0
10	240,4	227,7	- 5,3

2.2.4. Haltbarkeit der Enzymaktivität bei 20°C (n = 10)

In Tabelle 16 sind die gemessenen OCT-Aktivitäten (Mittelwerte der Doppelbestimmungen) angegeben.

- Bestimmung 1: Unmittelbar nach dem Auftauen,
Bestimmung 2: Nach 24stündiger Lagerung des Serums
bei Zimmertemperatur (20°C).

Prozentual starke Änderungen zeigen sich vor allem bei niederen Enzymwerten, während bei Werten über 20 IU/l nur sehr geringe Schwankungen zu beobachten sind. Das Enzym scheint bei Zimmertemperatur stabiler zu sein als bei Lagerung im Kühlschrank (4°C).

Tabelle 16: Änderung der OCT-Aktivität nach 24stündiger Lagerung bei 20°C

Proben-Nr.	Bestimmung 1 (IU/l)	Bestimmung 2 (IU/l)	Änderung der Enzymaktivität
			Best 2 : Best 1 in % (Best 1 = 100 %)
1	51,3	49,5	- 13,5
2	7,3	7,9	+ 8,2
3	35,8	34,5	- 3,6
4	10,0	9,2	- 8,0
5	34,3	34,3	0
6	759,8	774,0	+ 1,8
7	1600,7	1614,9	+ 0,8
8	1151,2	1122,0	- 2,5
9	7,3	7,0	- 4,1
10	83,9	82,8	- 1,3

Die durchschnittliche Änderung der Enzymaktivität beträgt 3,4 %.

Bei Aufbewahrung des Serums bei Zimmertemperatur sind demnach innerhalb von 24 Stunden nur geringe Enzymaktivitätsschwankungen von durchschnittlich 3,4 % zu erwarten.

Die durchgeführten Haltbarkeitsuntersuchungen zeigen, daß die OCT im Serum insbesondere bei Tiefgefrierlagerung sehr stabil ist. Es wird daher empfohlen das Serum nach der Entnahme umgehend bei -20°C einzufrieren, da hierdurch lagerungsbedingte Aktivitätsänderungen am ehesten ausgeschlossen werden können.

2.3. Die OCT beim Hund

2.3.1. Untersuchungen bei gesunden Hunden

2.3.1.1. Bestimmung des Referenzbereiches

Untersucht wurden Seren von 27 gesunden Hunden (siehe 1.1.2.1.). Alle Tiere waren zum Zeitpunkt der Untersuchung älter als ein Jahr. OCT-Aktivität und Geschlecht sind unter fortlaufender Numerierung der Hunde in Tabelle 17 angegeben.

Tabelle 17: OCT-Aktivitäten bei gesunden Hunden

Nr.	Geschlecht	OCT (IU/l)
1	m	4
2	w	2
3	w	4
4	w	4
5	m	2
6	w	3
7	m	4
8	w	4
9	w	4
10	m	4
11	m	4
12	w	3
13	w	3
14	m	5
15	*w	4
16	m	4
17	m	4
18	w	3
19	m	5
20	*w	3
21	w	5
22	m	6
23	w	4
24	m	2
25	w	3
26	m	6
27	w	3

m = männlich

w = weiblich

*w = weiblich kastriert

Die Berechnungen ergeben:

Arithmetisches Mittel $\bar{x} = 3,78$ IU/l

Standardabweichung SD = 1,05 IU/l

Als Referenzbereich ($\bar{x} \pm 2$ SD) ergibt sich somit nach Aufrundung der Werte: N(OCT) = 2 bis 6 IU/l

Da eine untere Grenze keine klinische Aussagekraft hat, kann als "Normalbereich"

$$N(OCT) \leq 6 \text{ IU/l}$$

angegeben werden.

2.3.1.2. Untersuchungen zur Häufigkeitsverteilung

Die errechneten statistischen Werte (Skewness: 0,266; Kurtosis: 0,129) sprechen für eine Normalverteilung der Enzymaktivitäten bei gesunden Hunden. Endgültige Aussagen hierzu sind jedoch erst nach Untersuchung eines größeren Kollektivs möglich.

2.3.1.3. Geschlechtsabhängigkeit

Von den gesunden Hunden waren 12 Tiere männlich, 15 Tiere weiblich. Die Referenzbereiche der beiden Gruppen zeigen Unterschiede, die jedoch nicht signifikant sind. Die ermittelten Werte zeigt Tabelle 18.

Tabelle 18: Geschlechtsabhängigkeit der OCT-Aktivität

Geschlecht	n	$\bar{x}$	SD	Signifikanz (p)
männlich	12	4,2	1,3	0,085
weiblich	15	3,5	0,7	

2.3.2. Untersuchungen bei kranken Hunden

2.3.2.1. Aktivitäten der OCT im Vergleich zu denen der Enzyme AST, ALT, SDH, GLDH, AP, GGT in den einzelnen Krankheitsgruppen

Die Tiere sind in den Krankheitsgruppen I bis XI durchgehend fortlaufend numeriert. Konnten Mehrfachbestimmungen durchgeführt werden, so sind diese an zweiter Stelle nach der Tiernummer ebenfalls mit fortlaufender Numerierung angegeben. Zur besseren Zuordnung sind die Tabellen, Abbildungen und Tafeln jeweils mit den römischen Ziffern der zugehörigen Krankheitsgruppen versehen, wie in Tabelle 19 angegeben.

Tabelle 19: Krankheitsgruppen

Gruppe I:	Primäre Hepatopathien
Gruppe II:	Erkrankungen der Haut
Gruppe III:	Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems
Gruppe IV:	Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes
Gruppe V:	Erkrankungen des exokrinen Pankreas
Gruppe VI:	Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Gruppe VII:	Erkrankungen endokriner Drüsen
Gruppe VIII:	Neoplasien
Gruppe IX:	Intoxikationen
Gruppe X:	Sonstige Erkrankungen
Gruppe XI:	Medikamentös vorbehandelte Hunde

In den Tabellen Ia bis XIa sind sämtliche bei den einzelnen Tieren gemessenen Enzymaktivitäten zusammengestellt. In Einzelfällen konnte die SDH nicht bestimmt werden, da zu wenig Serum zur Verfügung stand. Da es sich jedoch nur um eine begrenzte Zahl von Fällen

handelt, erscheint es vertretbar das Enzym ebenfalls als Vergleichsparameter einzusetzen.

Spezialuntersuchungen wie Sektion (S) oder Biopsie (B) sind in einer eigenen Spalte aufgeführt. Bei einzelnen Gruppen erschien auch die Erwähnung der Diagnose wichtig, auch hierfür wurde eine eigene Spalte vorbereitet.

In den Tabellen Ib bis XIb sind die Verteilungen der Enzymaktivitäten (Erstbestimmungen) in den einzelnen Krankheitsgruppen nach dem Grad ihrer Erhöhungen angegeben. Die Enzymwerte wurden dazu in drei Kategorien eingeteilt:

Kategorie I: keine Enzymerhöhung

Kategorie II: bis dreifache Enzymerhöhung (bezogen auf den oberen Wert des Referenzbereichs)

Kategorie III: mehr als dreifache Enzymerhöhung.

Als Normbereich für die SDH wird beim Hund ≤ 1 IU/l angegeben (KRAFT und DÜRR, 1981), wobei WÜST und SCHÖN (1961) für den Menschen empfehlen, SDH-Aktivitäten ≤ 5 IU/l nicht als pathologisch zu werten, da diese aus methodischen Gründen wenig verlässlich seien. Daher wurden auch in diesen Untersuchungen SDH-Werte ≤ 5 IU/l als physiologisch gewertet (Kategorie I), Werte ≤ 10 IU/l als gering erhöht (Kategorie II) und Werte > 10 IU/l bereits als stark erhöht (Kategorie III).

Für die Anzahl der Fälle sind jeweils die absoluten und in Klammern die relativen Zahlen angegeben. Zur besseren Übersichtlichkeit wurden jeweils die relativen Werte der Tabellen Ib bis XIb auf Schaubilder übertragen, die mit Abbildung Ia bis XIa bezeichnet sind.

Die Tafeln I bis XI zeigen anhand von vier Feldertafeln die konformen bzw. antagonistischen Reaktionen der sieben Enzyme im Vergleich bei den einzelnen Krankheitsgruppen. Auch hier wurden nur die Erstbestimmungen berücksichtigt. Angegeben ist jeweils die absolute Zahl

der Fälle, bei denen der entsprechende Enzymwert im Referenzbereich (N) bzw. im pathologischen Bereich (E) liegt.

Die Tabellen Ic bis XIc geben die Korrelationen zwischen der OCT und den Vergleichsenzymen der Erstbestimmungen in allen Krankheitsgruppen an.

Gruppe I: PRIMÄRE HEPATOPATHIEN (n = 36)

Tabelle Ia: **Enzymaktivitäten von 36 Hunden mit primärer Hepatopathie**

Nr.	OCT IU/l	AST IU/l	ALT IU/l	SDH IU/l	GLDH IU/l	GGT IU/l	AP IU/l	S/B
1.1	3	21	71	5	5	2	1016	B
1.2	4	22	136	2	10	8	2252	
1.3	3	17	65	-	4	5	1225	
2.1	1712	2163	741	1	123	1	1176	
2.2	1876	1630	528	-	92	3	1211	
2.3	1744	1408	3321	5	55	3	1340	
2.4	619	501	2049	6	27	6	1166	
2.5	320	301	1634	2	17	4	1206	
2.6	104	115	982	4	20	2	912	
2.7	64	103	659	-	22	5	972	
2.8	36	51	509	2	24	8	829	
2.9	5	16	54	1	10	3	161	
3.1	12	19	710	2	20	16	791	
3.2	10	19	303	3	12	10	313	
4	7	28	38	1	3	3	361	
5	36	45	232	-	39	19	1258	
6	42	23	193	1	50	1	1073	
7	57	106	678	-	55	6	2420	
8.1	1686	970	3808	-	500	20	1105	
8.2	979	550	2419	2	288	14	1431	
8.3	80	66	528	1	31	47	6424	
9.1	19	19	40	2	70	2	14289	S
9.2	11	18	44	1	8	9	13244	
10.1	2	35	115	2	4	17	3000	S
10.2	8	35	95	3	4	22	1990	
11.1	80	49	214	-	48	20	1294	
11.2	67	19	265	2	49	18	1160	
12.1	107	60	1606	-	62	27	3828	S

**Tabelle I: Enzymaktivitäten von 36 Hunden mit
primärer Hepatopathie (Fortsetzung)**

Nr.	OCT IU/l	AST IU/l	ALT IU/l	SDH IU/l	GLDH IU/l	GGT IU/l	AP IU/l	S/B
12.2	82	127	1008	4	62	41	5808	
13	23	24	222	-	39	14	240	
14	158	109	1163	8	124	186	2720	
15.1	53	14	394	7	26	48	371	
15.2	108	41	10	1	41	58	468	
16	27	25	72	1	23	3	57	
17	15	39	171	5	18	7	846	
18	57	20	405	1	65	159	4334	B
19	116	66	1254	6	106	139	7689	S
20.1	68	53	301	12	77	2	271	
20.2	50	42	242	7	45	3	292	
21.1	492	472	809	3	70	2	1949	
21.2	213	51	1342	10	54	9	3828	
21.3	32	20	743	1	13	14	3597	
21.4	51	35	579	3	22	18	2900	
21.5	36	15	401	4	45	14	2700	
22	16	43	118	2	39	29	3180	S
23.1	172	397	1411	5	68	11	1005	S
23.2	107	259	1305	4	70	13	1067	
23.3	40	202	880	10	25	27	1241	
23.4	110	632	1219	17	51	19	1389	
24.1	194	47	559	29	33	1	282	S
24.2	760	2420	2398	2	66	1	614	
24.3	1601	2689	3400	-	49	6	1878	
24.4	1151	3058	3861	12	25	9	1837	
25	109	114	843	10	82	30	2179	S
26	171	210	858	-	75	123	11880	S
27	9	71	86	16	5	2	260	S
28.1	50	72	886	-	114	19	2478	
28.2	10	71	512	1	25	10	2163	
28.3	10	35	333	8	13	9	2034	
28.4	27	50	388	6	41	14	1774	
29	301	183	1183	7	130	7	2354	
30.1	58	48	1661	-	48	47	9713	
30.2	34	20	1213	2	49	18	9306	
31	20	7	102	4	46	5	1411	B
32	150	225	151	5	53	0	710	S
33	96	37	23	8	163	3	248	B
34.1	24	153	684	11	27	1	311	S
34.2	28	147	686	-	26	3	434	
34.3	84	500	890	-	25	2	641	
35	51	58	199	-	10	3	166	
36	17	26	78	-	20	7	5990	B

**Tabelle Ib: Verteilung der Enzymaktivitäten bei
36 Hunden mit primärer Hepatopathie
(in Klammern: Anteil in Prozent)**

Enzym	Kategorie I	Kategorie II	Kategorie III	Erhöhungen insgesamt
OCT	2 (5,6)	6 (16,7)	28 (77,7)	34 (94,4)
AST	14 (38,9)	13 (36,1)	9 (25,0)	22 (61,1)
ALT	3 (8,3)	7 (19,4)	26 (72,2)	33 (91,6)
SDH*	15 (60,0)	6 (24,0)	4 (16,0)	10 (40,0)
GLDH	4 (11,1)	2 (5,6)	30 (83,3)	32 (88,9)
GGT	16 (44,5)	7 (19,4)	13 (36,1)	20 (55,5)
AP	2 (5,6)	8 (22,2)	26 (72,7)	34 (94,4)

*n = 25

In dieser Gruppe der primären Hepatopathien reagierte die OCT mit 94 % erhöhten Werten bei der Erstbestimmung gleich häufig wie die AP, jedoch mit 78 % hochgradig erhöhten Werten etwas empfindlicher als diese, bei der 72 % hochgradig erhöhte Werte festzustellen sind. Etwas weniger empfindlich verhalten sich die ALT (92 % Erhöhungen) und die GLDH (89 % Erhöhungen). Dagegen waren die GGT nur in 55 %, die SDH nur in 40 % der Fälle oberhalb des Normbereichs.

In zwei Fällen (Nr. 1 und Nr. 10) bleibt die OCT wie die GLDH innerhalb des Referenzbereiches, während ALT und AP erhöht sind. Zweimal ist die OCT erhöht - allerdings nur sehr geringgradig - bei physiologischen GLDH-Werten (Nr. 4 und Nr. 27). Bei Hund vier befindet sich auch die ALT im Normbereich ebenso wie bei Hund 33, bei dem die OCT allerdings einen über 15fach erhöhten Wert aufweist.

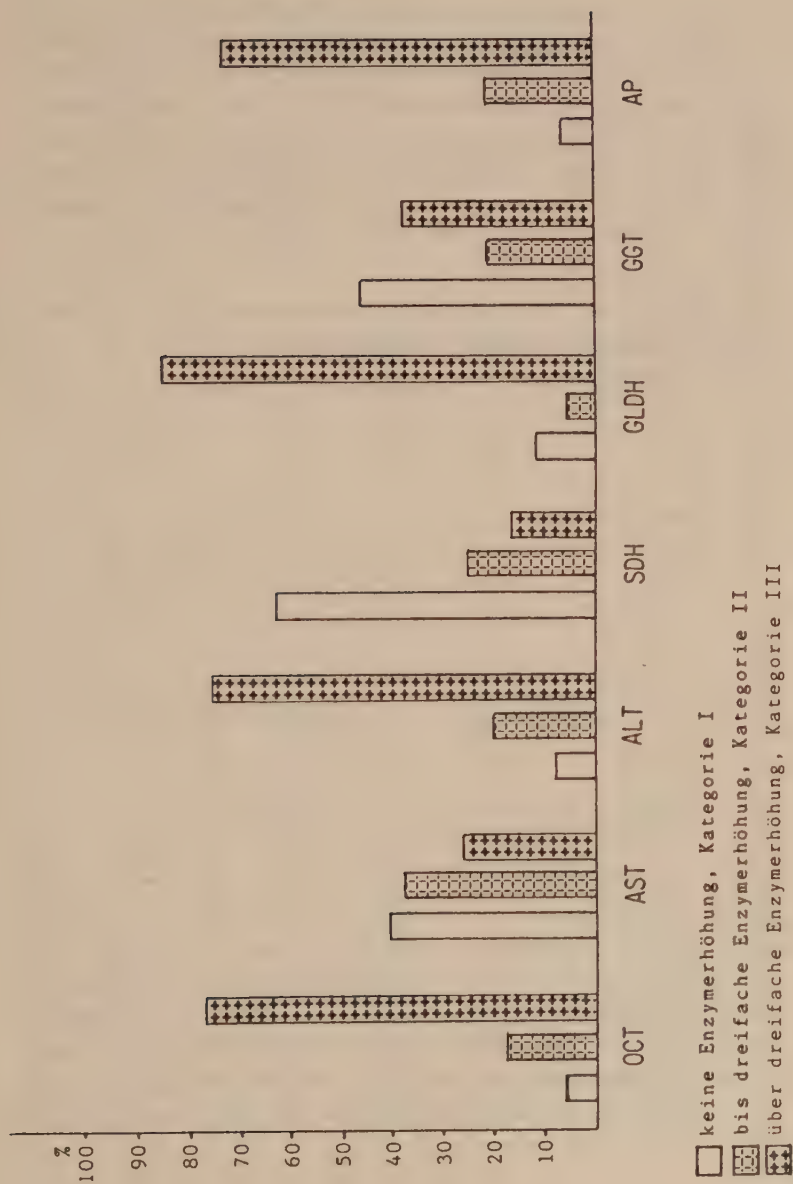


Abb. I: Verteilung der Enzymaktivitäten bei 36 Hunden mit primärer Hepatopathie

Tafel I: Vergleich der Enzymaktivitäten bei 36 Hunden mit primärer Hepatopathie

	OCT		SDH		AP		GGT		GLDH		ALT		
	N	E	N	E	N	E	N	E	N	E	N	E	
AST	N	2	12	10	2	1	13	7	7	3	11	3	11
	E	0	22	5	8	1	21	9	13	1	21	0	22
ALT	N	0	3	2	1	0	3	3	0	1	2		
	E	2	31	13	9	2	31	13	20	3	30		
GLDH	N	2	2	3	1	0	4	3	1				
	E	0	32	12	9	2	30	13	19				
GGT	N	1	15	9	5	2	14						
	E	1	19	6	5	0	20						
AP	N	0	2	1	0								
	E	2	32	14	10								
SDH	N	2	13										
	E	0	10										

N = im Referenzbereich
E = erhöht = pathologisch

Signifikante Korrelationen der Enzymreaktion ($P < 0.001$) werden bei der Erstbestimmung zwischen der OCT und der AST, der OCT und der GLDH und der OCT und der ALT beobachtet, wobei die höchste Korrelation zwischen OCT und AST ($r = 0.914$), die zweithöchste zwischen OCT und GLDH ($r = 0.739$) besteht. Weitere Werte sind in Tabelle Ic angegeben.

Tabelle Ic: Korrelationen zwischen der OCT und den Vergleichsenzymen (Erstbestimmungen) bei 36 Hunden mit primärer Hepatopathie

OCT		OCT	
AST	$r = 0.9142$	GGT	$r = - 0.0565$
	$p = < 0.001$		$p = 0.372$
	$r = 0.6155$		$r = - 0.0917$
ALT	$p = < 0.001$	AP	$p = 0.297$
	$r = 0.7396$		$r = - 0.1081$
GLDH	$p = < 0.001$	SDH	$p = 0.303$

Da die OCT in dieser Gruppe mit Enzymwerten von bis zu 285facher Erhöhung des oberen Referenzwertes imponiert, wurden zum besseren Vergleich der Stärke des Enzymanstiegs die erhöhten Werte (Kategorie II und III) noch genauer nach dem Grad ihrer Erhöhung differenziert. Die Ergebnisse sind Tabelle Id zu entnehmen.

**Tabelle Id: Stärke der Enzymerhöhungen
(Erstbestimmungen)**

Grad der Erhöhung	Anzahl der Enzymerhöhungen						
	OCT	AST	ALT	SDH	GLDH	GGT	AP
bis 5fach	11	16	14	9	7	14	13
bis 10fach	8	2	3	1	11	2	7
bis 20fach	6	2	9	-	9	-	8
bis 30fach	3	1	4	-	4	3	1
bis 50fach	2	-	2	-	-	1	2
bis 70fach	-	1	-	-	-	-	2
bis 100fach	1	-	1	-	1	-	1
bis 250fach	2	-	-	-	-	-	-

Hierbei ist interessant, daß keines der Vergleichsenzyme bei der Erstbestimmung so starke Enzymanstiege zeigt wie die OCT, bei der Erhöhungen auf das 281- und 285fache des oberen Referenzwertes gemessen werden konnten (Hund 2 und Hund 8). Noch deutlicher werden die Verhältnisse nach Einbeziehung der Verlaufsuntersuchungen, in Tabelle Ie sind die Werte aufgeführt, wonach die OCT mit fünf über 100fach erhöhten Werten eine absolute Spitzenposition einnimmt.

Tabelle 1e: Stärke der Enzymerhöhungen; Erstbestimmungen und Verlaufskontrollen (n = 71)

Grad der Erhöhung	Anzahl der Enzymerhöhungen						
	OCT	AST	ALT	SDH	GLDH	GGT	AP
bis 5fach	20	28	21	17	26	33	22
bis 10fach	14	4	9	1	22	5	21
bis 20fach	15	6	9	-	12	-	15
bis 30fach	4	1	8	-	4	3	1
bis 50fach	3	2	6	-	1	1	5
bis 70fach	1	3	2	-	-	-	3
bis 100fach	1	1	2	-	1	-	1
bis 200fach	4	-	-	-	-	-	-
bis 300fach	4	-	-	-	-	-	-
bis 313fach	1	-	-	-	-	-	-

Anhand der Verlaufsuntersuchungen ist zu beobachten, daß die GLDH schneller ansteigt und früher abfällt als die OCT, während die ALT und mit größerer Verzögerung auch die AP erst später ihren Maximalwert erreichen und dann in gleicher Weise, ALT langsamer und AP mit weiterer Verzögerung, abfallen.

In den Abbildungen Ib und Ic sind als Beispiele die Verlaufskurven der Enzyme bei zwei Hunden (Nr. 2 und Nr. 24) aufgezeichnet. Dabei ist Tag 0 der Tag der ersten Serumentnahme. Die Enzymwerte sind jeweils als das n-fache des oberen Referenzwertes angegeben.

Abb. Ib zeigt den Aktivitätsverlauf der OCT und der Vergleichsenzyme (außer SDH) in der Anfangsphase einer Leberschädigung - bei diesem Hund wurde eine akute toxische Leberdystrophie diagnostiziert -, wobei unterschiedlicher Anstieg und Maximum der Verlaufskurven auffallen.

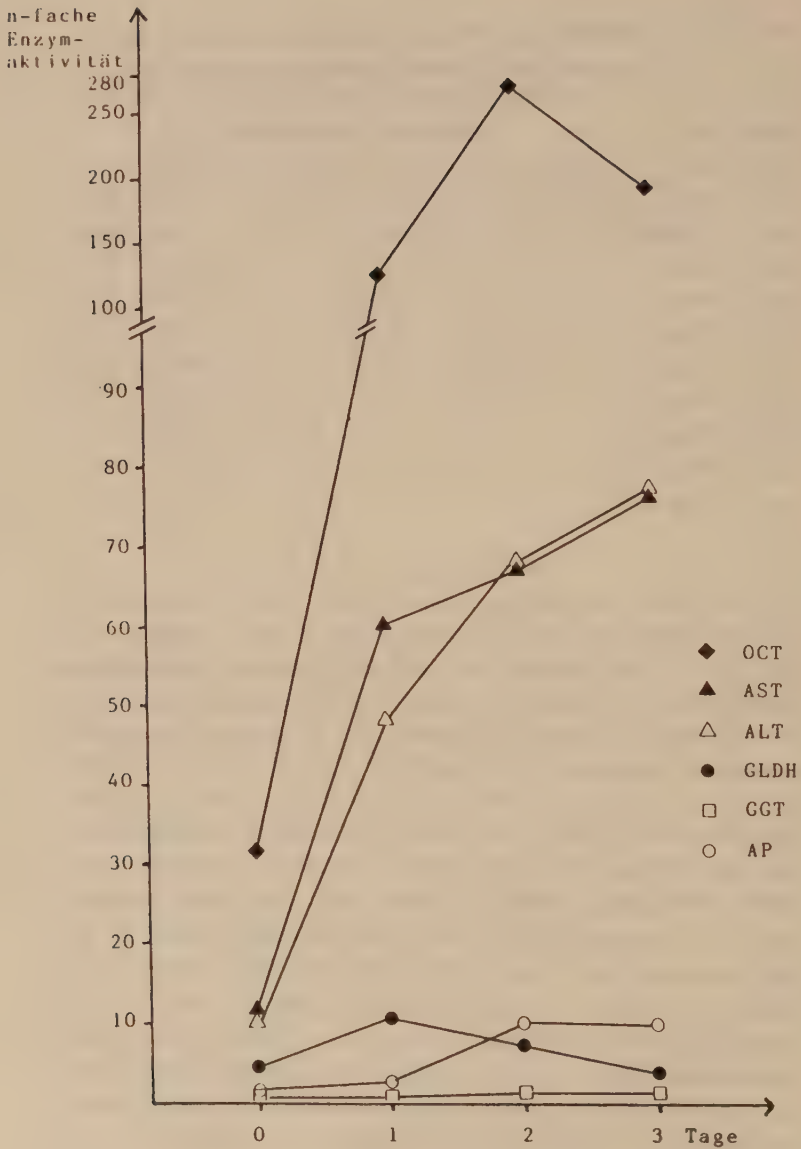


Abb. Ib: Beispiel für den Verlauf der Enzymaktivitäten in der Anfangsphase einer Leberschädigung (Tag 0 = Tag der Erstuntersuchung, Hund Nr. 24)

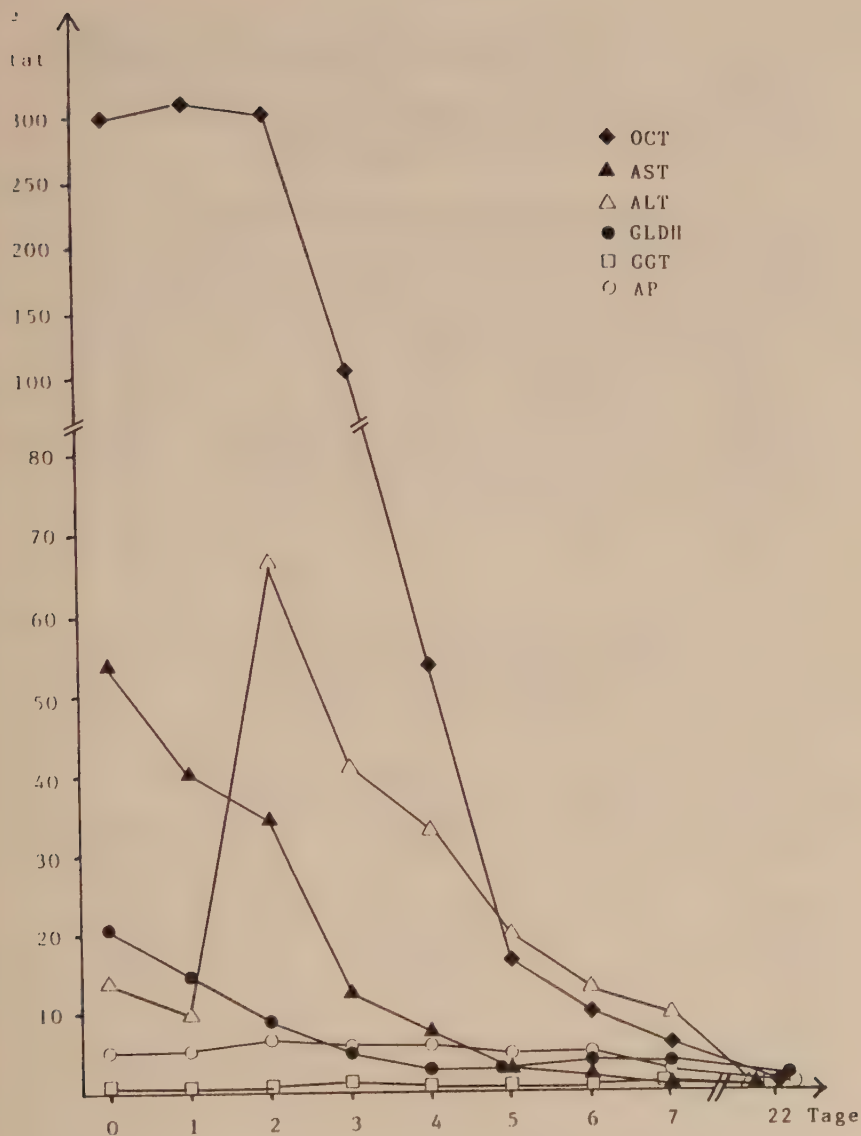


Abb. 1c: Beispiel für den Verlauf der Enzymaktivitäten
in der Endphase einer Leberschädigung
(Tag 0 = Tag der Erstuntersuchung, Hund Nr. 2)

Die OCT steigt am stärksten an und fällt bereits am Tag 3 wieder ab, während AST und ALT noch ansteigen. Wesentlich geringer reagieren die GLDH und die AP, während die GGT praktisch nicht ansteigt.

Abb. 1c zeigt als Beispiel den unterschiedlichen Verlauf der Enzymaktivitäten in der Endphase einer Leberschädigung - bei diesem Hund war eine Intoxikation vermutet worden -, wobei der zunächst sehr schnelle und starke Abfall der OCT Erwähnung verdient. Interessant ist, daß die GLDH auch hier wieder viel früher auf relativ niedrig pathologische Werte abfällt, aber gering erhöht bleibt auch dann, wenn alle anderen Enzyme wieder im Normbereich liegen (Tag 22).

Gruppe II: ERKRANKUNGEN DER HAUT (n = 12)

Tabelle IIa: Enzymaktivitäten von 12 Hunden mit
Erkrankungen der Haut

Nr.	OCT IU/l	AST IU/l	ALT IU/l	SDH IU/l	GLDH IU/l	GGT IU/l	AP IU/l	S/B
37	2	8	14	1	12	2	67	
38	9	19	42	-	14	5	227	
39	4	7	24	-	3	3	56	B
40	2	12	17	2	2	2	38	
41	3	10	33	-	2	4	49	B
42	2	19	16	-	4	2	85	B
43	2	12	46	1	3	2	126	B
44	4	13	44	-	6	1	34	
45	2	12	31	-	2	1	24	
46	28	16	75	9	21	1	323	B
47	4	13	15	-	6	2	33	
48	3	13	25	-	4	2	66	

Tabelle IIb: Verteilung der Enzymaktivitäten bei 12
Hunden mit Erkrankungen der Haut (in
Klammern: Anteil in Prozent)

Enzym	Kategorie I	Kategorie II	Kategorie III	Erhöhungen insgesamt
OCT	10 (83,4)	1 (8,3)	1 (8,3)	2 (16,6)
AST	12 (100,0)	-	-	-
ALT	11 (91,7)	1 (8,3)	-	1 (8,3)
SDH*	3 (75,0)	1 (25,0)	-	1 (25,0)
GLDH	9 (75,0)	2 (16,7)	1 (8,3)	3 (25,0)
GGT	11 (91,7)	1 (8,3)	-	1 (8,3)
AP	10 (83,3)	2 (16,7)	-	2 (16,7)

*n = 4

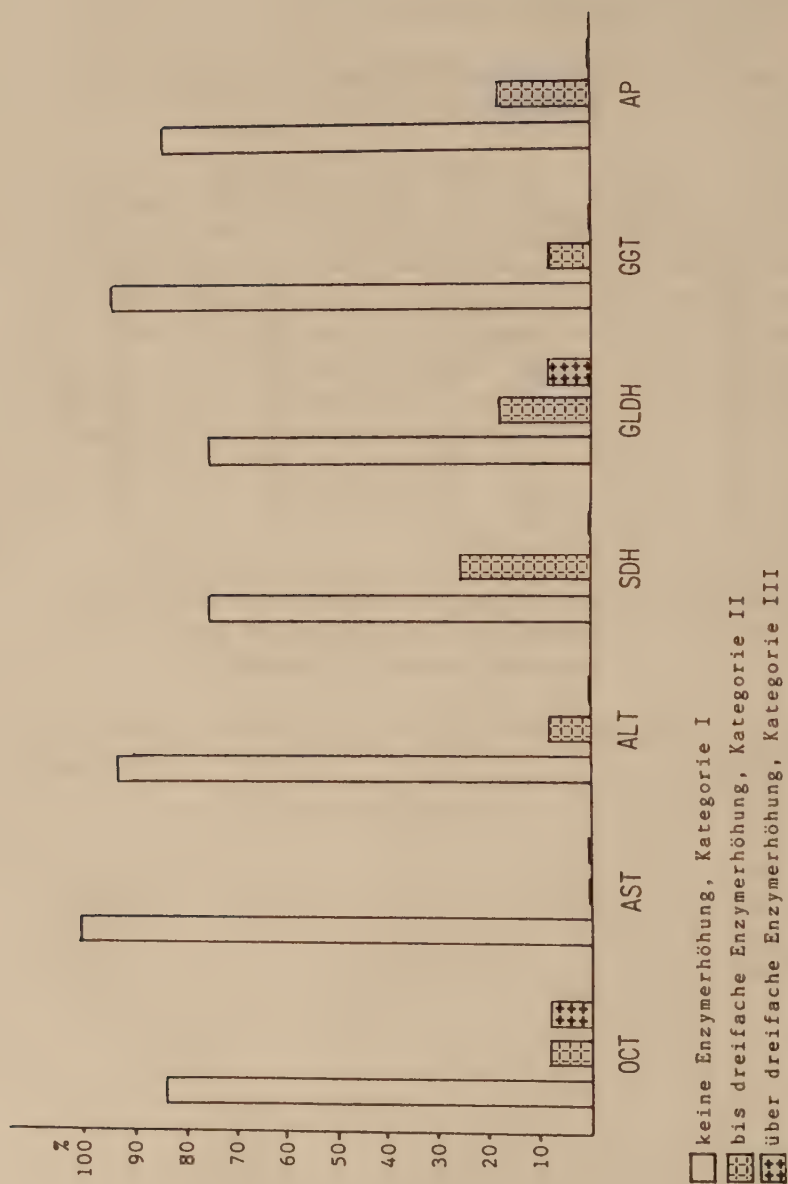


Abb. II: Verteilung der Enzymaktivitäten bei 12 Hunden mit Erkrankungen der Haut

Tafel II: Vergleich der Enzymaktivitäten bei 12 Hunden mit Erkrankungen der Haut

	OCT		SDH		AP		GGT		GLDH		ALT		
	N	E	N	E	N	E	N	E	N	E	N	E	
AST	N	10	2	3	1	10	2	11	1	9	3	11	1
	E	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ALT	N	10	1	3	0	10	1	11	0	9	2		
	E	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1		
GLDH	N	9	0	2	0	9	0	9	0				
	E	1	2	1	1	1	2	2	1				
GGT	N	10	1	3	0	10	1						
	E	0	1	0	1	0	1						
AP	N	10	0	3	0								
	E	0	2	0	1								
SDH	N	3	0										
	E	0	1										

N = im Referenzbereich

E = erhöht

In dieser Gruppe reagierte die GLDH mit drei erhöhten Werten (Nr. 37, 38 und 46) am häufigsten. Zweimal war sie dabei gemeinsam mit der OCT erhöht (Nr. 38 und 46), einmal lagen gleichzeitig auch Erhöhungen der ALT, SDH, GGT und AP vor (Nr. 46). Bei diesem Tier, das an einer chronischen Hauterkrankung litt und bei dem anamnestisch nicht zu klären war, ob evtl. eine Vorbehandlung mit Corticosteroiden vorlag, wurde auch der höchste OCT-Wert mit 28 IU/l und der höchste GLDH-Wert mit 21 IU/l gemessen.

Aufgrund der geringgradigen Enzymerhöhungen und der niedrigen Anzahl der Fälle sind die Korrelationen der Enzyme in dieser Krankheitsgruppe nicht sehr aussagekräftig, sie sind in Tabelle IIc angegeben.

Tabelle IIc: Korrelationen zwischen der OCT und den Vergleichsenzymen bei 12 Hunden mit Erkrankungen der Haut

	OCT		OCT
	$r = 0.3686$		$r = 0.8432$
AST		GLDH	
	$p = 0.119$		$p = 0.001$
	$r = 0.8034$		$r = 0.9794$
ALT		GGT	
	$p = <0.001$		$p = 0.001$
	$r = 0.9925$		$r = 0.8769$
SDH		AP	
	$p = 0.002$		$p = <0.001$

Gruppe III: ERKRANKUNGEN DES HERZ-KREISLAUFSYSTEMS
(n = 42)

Tabelle IIIa: Enzymaktivitäten von 42 Hunden mit
Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems

Nr.	OCT IU/l	AST IU/l	ALT IU/l	SDH IU/l	GLDH IU/l	GGT IU/l	AP IU/l	S/B
49	9	19	30	-	15	3	538	S
50.1	17	18	153	1	9	3	117	S
50.2	10	13	93	-	6	1	101	
50.3	11	15	99	2	6	1	46	
51	21	19	134	5	54	5	163	S
52	33	14	51	3	51	4	87	
53	2	9	20	-	3	4	25	
54	6	9	45	-	4	2	43	
55	7	5	55	3	16	2	825	
56	4	13	45	2	8	5	420	
57	7	10	23	2	8	2	270	S
58	13	11	26	2	10	4	101	
59	8	18	24	4	8	-	63	
60.1	18	25	116	2	12	1	58	
60.2	1	24	54	1	2	3	51	
61	7	68	49	2	9	3	112	S
62	3	11	15	6	2	2	502	
63	29	19	204	2	18	5	259	
64	6	37	74	2	10	8	1385	
65	4	11	24	1	5	2	252	
66	24	22	100	2	44	5	341	
67.1	15	37	356	5	16	23	3880	
67.2	15	37	356	5	16	23	3880	
68	6	14	48	1	7	4	165	
69	14	24	113	4	15	6	560	
70.1	10	14	62	2	11	3	230	B
70.2	12	12	79	1	17	3	195	
70.3	12	11	49	-	19	3	125	
70.4	9	13	39	1	11	6	120	
71	17	28	115	1	13	10	102	
72	19	54	106	3	45	31	3234	
73	6	17	106	3	10	3	182	
74	6	98	55	-	8	3	258	S
75	14	15	128	9	34	9	452	
76	15	15	80	-	57	1	1492	
77	4	12	14	-	2	1	55	
78	5	11	20	2	8	1	37	
79	5	16	33	-	11	2	102	

**Tabelle IIIa: Enzymaktivitäten von 42 Hunden mit
Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems
(Fortsetzung)**

	OCT	AST	ALT	SDH	GLDH	GGT	AP	
Nr.	IU/l	IU/l	IU/l	IU/l	IU/l	IU/l	IU/l	S/B
80.1	53	40	22	11	108	64	1962	
80.2	46	29	180	12	85	45	1605	
80.3	47	30	230	6	96	47	1893	
80.4	23	14	62	-	42	8	740	
81	20	15	134	4	17	21	2058	
82	7	13	95	-	9	3	204	
83.1	8	9	42	3	8	2	164	
83.2	10	14	66	4	12	3	184	
84	10	11	54	2	12	3	86	S
85	33	4	93	4	24	14	664	
86	4	13	29	-	4	4	41	
87	8	12	14	-	5	6	98	
88	14	9	60	-	13	6	51	
89	3	9	20	-	4	1	98	
90.1	3	65	35	1	8	2	329	
90.2	1	34	27	-	8	3	478	

In dieser Gruppe reagierte die GLDH mit 34 Erhöhungen am häufigsten, in drei Fällen (Nr. 68, 78 und 79) war sie als einziges Enzym erhöht, wobei sich ihre Werte in einem Bereich zwischen 7 und 11 IU/l bewegten. Am zweithäufigsten reagierte die OCT mit 27 Erhöhungen, die wie bei der GLDH achtmal in Kategorie III einzuordnen sind (Nr. 51, 52, 63, 66, 72, 80, 81 und 85). ALT und AP reagierten mit 23 bzw. 21 Erhöhungen etwa gleich häufig. Als sehr unempfindlich erwiesen sich die GGT mit acht, die AST mit vier und die SDH mit drei Erhöhungen.

In einem Fall trat eine isolierte OCT Erhöhung von 8 IU/l bei einem Hund mit Extrasystolie auf (Nr. 87). In den acht Fällen, bei denen die OCT im Referenzbereich, die GLDH jedoch pathologische Werte zeigt, befinden sich diese in einem Bereich zwischen 7 und 11 IU/l, sind also nur geringgradig erhöht. In zwei Fällen (Hund 62 und 65) konnte eine isolierte AP-Erhöhung festgestellt werden, viermal blieben alle Enzyme im Normbereich.

Tabelle IIIb: Verteilung der Enzymaktivitäten bei 42 Hunden mit Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems

Enzym	Kategorie I	Kategorie II	Kategorie III	Erhöhungen insgesamt
OCT	15 (35,8)	19 (45,2)	8 (19,0)	27 (64,2)
AST	38 (90,5)	4 (9,5)	-	4 (9,5)
ALT	20 (47,6)	19 (45,2)	3 (7,2)	22 (52,4)
SDH*	31 (91,2)	2 (5,9)	1 (2,9)	3 (8,8)
GLDH	8 (19,0)	26 (61,9)	8 (19,0)	34 (80,9)
GGT	34 (81,0)	4 (9,5)	4 (9,5)	8 (19,0)
AP	21 (50,0)	13 (31,0)	8 (19,0)	21 (50,0)

*n = 34

In dieser Krankheitsgruppe korreliert die OCT am höchsten mit der GLDH ($r = 0,82$; $p < 0,001$; Tabelle IIIc), beide Enzyme sind 25mal gemeinsam erhöht. Allerdings reagiert die GLDH in insgesamt vier Fällen mit über neunfacher Erhöhung des oberen Referenzwertes deutlich stärker als die OCT, die als Maximum in einem Fall (Nr. 80) nur eine knapp neunfache Erhöhung aufweist.

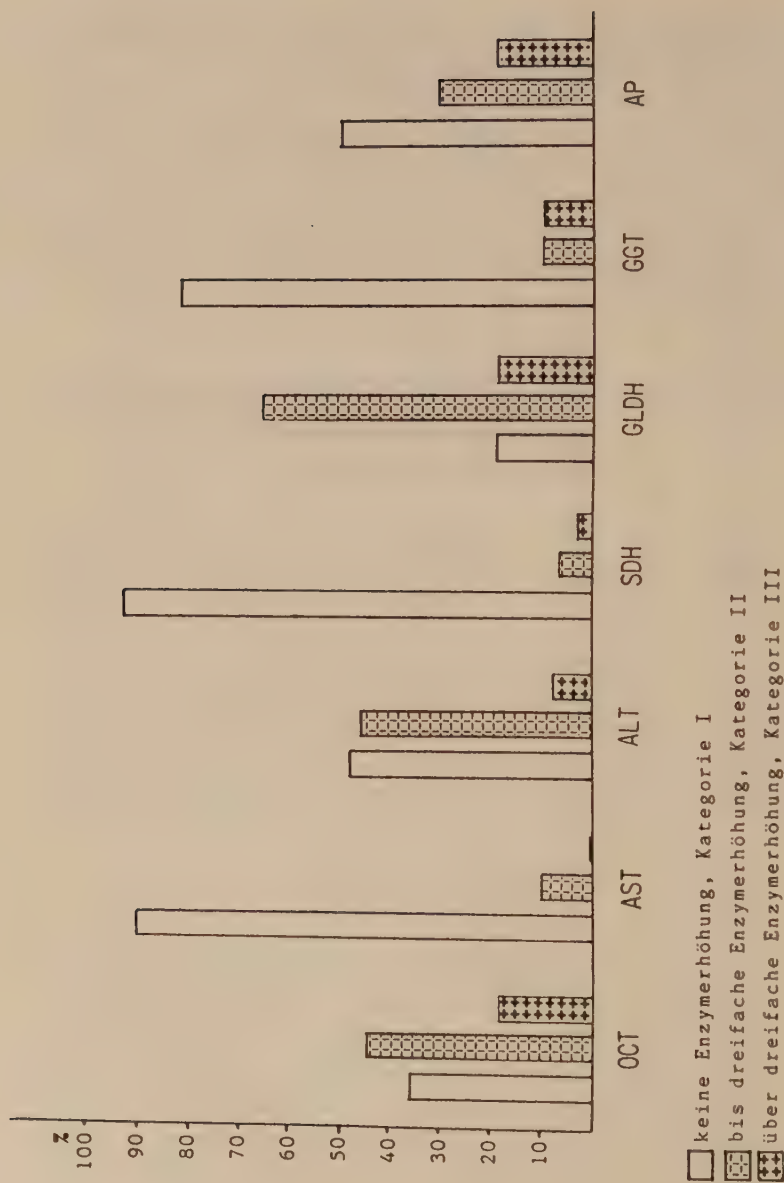


Abb. III: Verteilung der Enzymaktivitäten bei 42 Hunden mit Erkrankungen des Herz-

Tafel III: Vergleich der Enzymaktivitäten bei 42 Hunden mit Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems

	OCT		SDH		AP		GGT		GLDH		ALT	
	N	E	N	E	N	E	N	E	N	E	N	E
AST	N	13	25	27	3	3	20	18	31	7	8	30
	E	2	2	4	0	1	3	3	3	1	0	4
ALT	N	12	8	13	2	13	7	19	1	8	12	
	E	3	19	18	1	8	14	15	7	0	22	
GLDH	N	7	1	3	1	6	2	8	0			
	E	8	26	28	2	15	19	26	8			
GGT	N	14	20	25	1	20	14					
	E	1	7	6	2	1	7					
AP	N	9	12	15	0							
	E	6	15	16	3							
SDH	N	10	21									
	E	1	2									

N = im Referenzbereich
E = erhöht

In acht Fällen liegt der OCT-Wert über dem GLDH-Wert, wobei eine maximale Differenz von 11 IU/l bei einem Hund mit Herzinsuffizienz IV. Grades (Nr. 63) gefunden wird. Dagegen ist die GLDH-Aktivität in 17 Fällen höher als die OCT-Aktivität, wobei siebenmal Unterschiede von 20 und mehr IU/l vorkommen (Nr. 51, 66, 72, 75, 76, 80), Maximaldifferenzen werden mit 55 IU/l bei Hund Nr. 80 und mit 42 IU/l bei Hund Nr. 76 gefunden. Beide Hunde litten ebenfalls an Herzinsuffizienzen III./IV. Grades.

Tabelle IIIc: Korrelationen zwischen der OCT und den Vergleichsenzymen bei 42 Hunden mit Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems

	OCT		OCT
	$r = 0.0515$		$r = 0.8204$
AST		GLDH	
	$p = 0.373$		$p = < 0.001$
	$r = 0.3286$		$r = 0.7009$
ALT		GGT	
	$p = 0.017$		$p = < 0.001$
	$r = 0.5535$		$r = 0.3354$
SDH		AP	
	$p = < 0.001$		$p = 0.015$

Gruppe IV: ERKRANKUNGEN DES GASTROINTESTINALTRAKTES
(n = 23)

Tabelle IVa: **Enzymaktivitäten von 23 Hunden mit
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes**
(Zusätzlich ist die symptomatische bzw.
ätiologische Diagnose angegeben.)

Nr.	OCT IU/l	AST IU/l	ALT IU/l	SDH IU/l	GLDH IU/l	GGT IU/l	AP IU/l	D
91	9	33	27	-	37	2	323	Pa
92	3	21	28	-	8	2	291	Pa
93	2	13	8	-	11	1	160	Pa
94	10	17	47	-	42	2	223	Pa
95	11	35	126	4	15	5	600	Pa
96	17	13	158	2	23	9	671	Pa
97	2	12	28	1	3	1	193	Pa
98.1	2	115	133	1	2	3	238	hG
98.2	3	58	104	-	2	3	209	-
99	2	11	17	-	6	2	240	hG
100	3	17	38	1	14	1	291	Pa
101	15	32	63	1	14	2	184	hG
102.1	34	31	173	-	16	1	353	hG
102.2	6	8	117	1	6	2	245	-
103	4	18	13	2	24	0	834	Pa
104	3	6	20	2	21	2	25	hG
105	7	9	44	1	17	0	54	hG
106	3	21	15	-	11	1	262	hG
107	15	42	46	-	22	2	246	kG
108	3	12	27	-	2	0	35	kG
109	2	11	27	-	6	3	41	Ga
110.1	2	11	8	1	3	1	381	hG
110.2	4	15	25	-	6	2	184	-
111	13	32	31	5	10	1	98	Di
112.1	14	13	38	-	15	1	93	eG
112.2	7	14	75	2	8	2	74	-
113	4	16	40	-	18	4	151	DN

Pa = Parvovirose;

hG = hämorrhagische GE;

kG = katarrhalische GE;

Ga = Gastritis;

Di = Darminvagination;

eG = eosinophile GE;

DN = Darmstriktur mit Nekrose

**Tabelle IVb: Verteilung der Enzymaktivitäten bei 23
Hunden mit Erkrankungen des
Gastrointestinaltraktes**

Enzym	Kategorie I	Kategorie II	Kategorie III	Erhöhungen insgesamt
OCT	13 (56,6)	9 (39,1)	1 (4,3)	10 (43,4)
AST	21 (91,3)	2 (8,7)	-	2 (8,7)
ALT	18 (78,3)	3 (13,0)	2 (8,7)	5 (21,7)
SDH*	12(100,0)	-	-	-
GLDH	6 (26,1)	11 (47,8)	6 (26,1)	17 (73,9)
GGT	22 (95,7)	1 (4,3)	-	1 (4,3)
AP	9 (39,1)	11 (47,8)**	3 (13,1)	14 (60,9)

*n = 12; **5 Hunde jünger als 1 Jahr

Mit insgesamt 17 Erhöhungen ist auch hier die GLDH das empfindlichste und mit sechs hochgradig erhöhten Werten auch das am stärksten reagierende Enzym. Da fünf Hunde mit AP-Erhöhungen geringen Grades jünger als ein Jahr waren, können diese Erhöhungen nicht sicher als Leberreaktion gedeutet werden, so daß sich auch in dieser Krankheitsgruppe die OCT als das zweitempfindlichste Enzym erweist.

Am häufigsten ist auch hier die OCT gemeinsam mit der GLDH erhöht, wobei in zwei Fällen bei der OCT geringgradig höhere Werte mit einer Maximaldifferenz von 3 IU/l bei einem Hund mit Darminvagination gefunden wurden. Dagegen ist in acht Fällen die GLDH stärker erhöht als die OCT, wobei die größten Differenzen von 32 und 28 IU/l bei zwei Hunden (Nr. 91 und 94) mit hämorrhagischer Gastroenteritis, verursacht durch Parvoviren, zu beobachten sind. Auch in den Fällen, in denen die GLDH erhöht ist, die OCT aber im Referenzbereich bleibt, handelt es sich mit einer Ausnahme

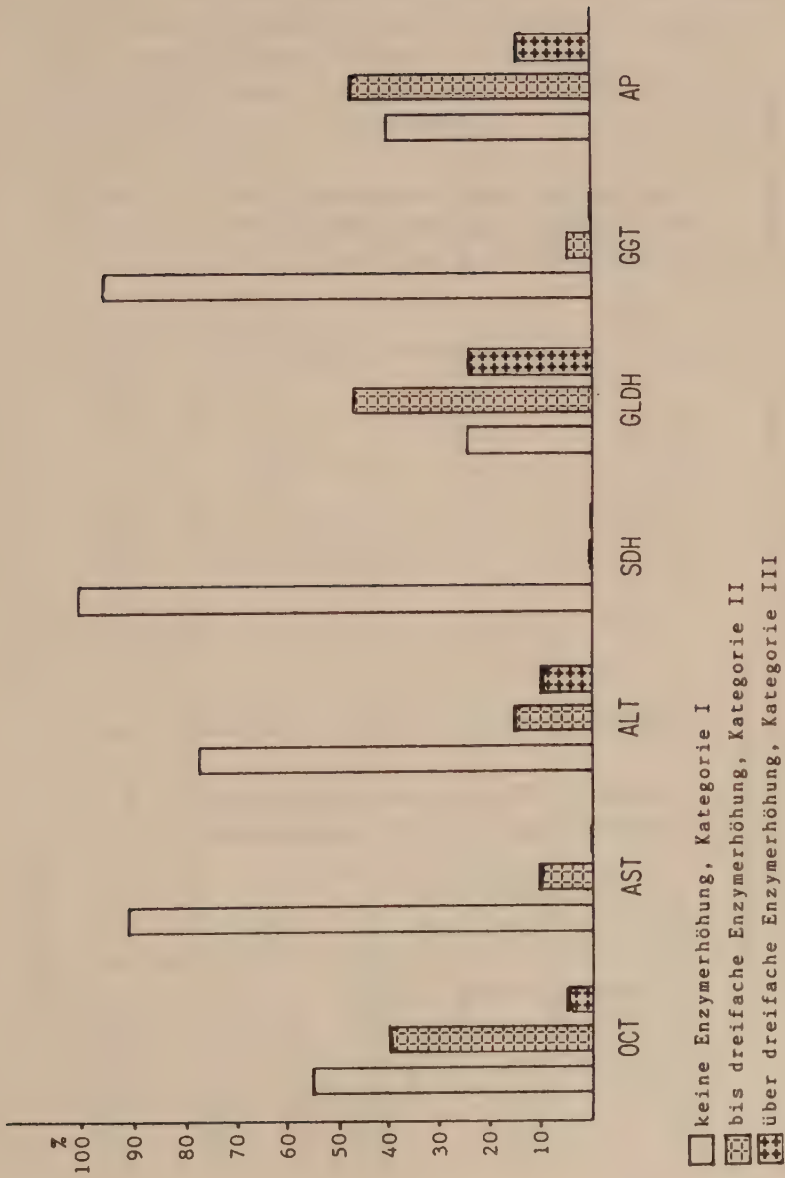


Abb. IV: Verteilung der Enzymaktivitäten bei 23 Hunden mit Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Tafel IV: Vergleich der Enzymaktivitäten bei 23 Hunden mit Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

	OCT		SDH		AP		GGT		GLDH		ALT		
	N	E	N	E	N	E	N	E	N	E	N	E	
AST	N	12	9	11	0	9	12	20	1	5	16	17	4
	E	1	1	1	0	0	2	2	0	1	1	1	1
ALT	N	12	6	8	0	8	10	18	0	5	13		
	E	1	4	4	0	1	4	4	1	1	4		
GLDH	N	6	0	4	0	2	4	6	0				
	E	7	10	8	0	7	10	16	1				
GGT	N	13	9	11	0	9	13						
	E	0	1	1	0	-	1						
AP	N	5	4	4	0								
	E	8	6	8	0								
SDH	N	7	5										
	E	0	0										

N = im Referenzbereich
E = erhöht

Nr. 113) um hämorrhagische Gastroenteritiden, wobei die höchsten GLDH-Werte auch hier bei Hunden mit Parvovirose gemessen werden konnten.

Eine signifikante Korrelation der OCT besteht hier nur zur ALT ($r = 0,6793$; $p < 0,001$).

Tabelle IVc: Korrelationen zwischen der OCT und den Vergleichsenzymen bei 23 Hunden mit Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

OCT		OCT	
	$r = 0.1000$		$r = 0.3365$
AST		GLDH	
	$p = 0.325$		$p = 0.058$
	$r = 0.6793$		$r = 0.1904$
ALT		GGT	
	$p = < 0.001$		$p = 0.192$
	$r = 0.5195$		$r = 0.1970$
SDH		AP	
	$p = 0.041$		$p = 0.184$

Gruppe V: ERKRANKUNGEN DES EXOKRINEN PANKREAS (n = 7)

Tabelle Va: Enzymaktivitäten von sieben Hunden mit Erkrankungen des exokrinen Pankreas

Nr.	OCT IU/l	AST IU/l	ALT IU/l	SDH IU/l	GLDH IU/l	GGT IU/l	AP IU/l	S/B
114	5	6	139	2	5	11	1103	
115.1	28	31	306	2	12	1	277	S
115.2	3	20	171	-	12	4	215	
116	16	51	52	-	42	0	279	S
117	2	12	29	4	17	1	87	
118	55	25	1399	4	79	43	3168	S
119	20	35	100	3	12	3	205	
120	80	43	233	3	55	4	115	

Tabelle Vb: Verteilung der Enzymaktivitäten bei sieben Hunden mit Erkrankungen des exokrinen Pankreas

Enzym	Kategorie I	Kategorie II	Kategorie III	Erhöhungen insgesamt
OCT	2 (28,6)	1 (14,3)	4 (57,1)	5 (71,4)
AST	5 (71,4)	2 (28,6)	-	2 (28,6)
ALT	1 (14,2)	3 (42,9)	3 (42,9)	6 (85,8)
SDH*	6(100,0)	-	-	-
GLDH	1 (14,2)	3 (42,9)	3 (42,9)	6 (85,8)
GGT	5 (71,4)	1 (14,3)	1 (14,3)	2 (28,6)
AP	2 (28,6)	3 (42,9)*	2 (28,5)	5 (71,4)

*n = 6; **ein Tier jünger als ein Jahr

In dieser Gruppe reagierten OCT, ALT und GLDH ähnlich, wobei ALT und GLDH zwar einmal häufiger, OCT aber einmal mehr hochgradig erhöhte Enzymwerte aufweist. Hund 119 war erst sieben Monate alt, weshalb der geringgradig erhöhte AP-Wert nicht sicher auf eine Leberschädigung zurückgeführt werden kann, so daß die AP nur viermal sicher als leberbedingt erhöht zu betrachten ist.

Bei den akuten Pankreatitiden (Nr. 114 - 119) ist die Aktivität der GLDH in drei Fällen bis zu 26 IU/l (Nr.116) höher als die der OCT, während bei der OCT nur zweimal höhere Aktivitäten gesehen wurden. Interessant ist die Verlaufskontrolle bei Hund 115, bei der der OCT-Wert wieder im Referenzbereich, der GLDH-Wert aber unverändert bei zweifacher Erhöhung liegt.

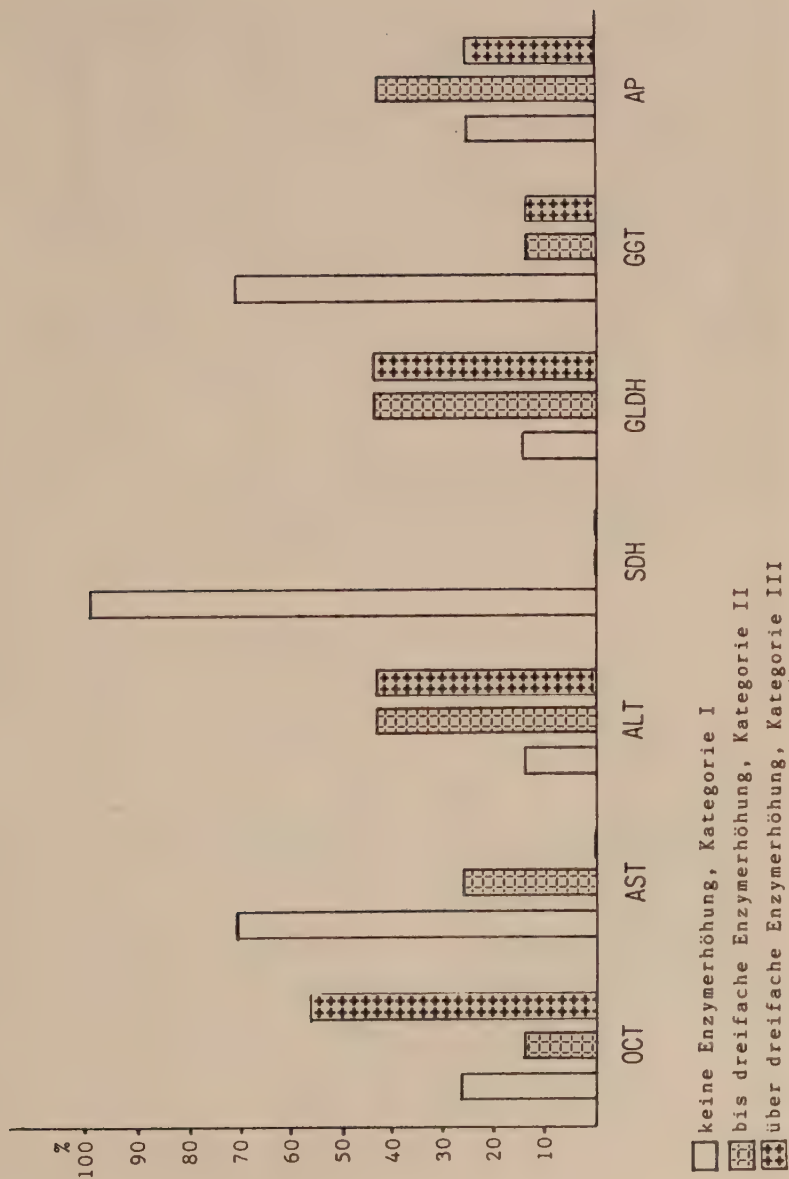


Abb. V: Verteilung der Enzymaktivitäten bei 7 Hunden mit Erkrankungen des exokrinen Pankreas

Tafel V: Vergleich der Enzymaktivitäten bei 7 Hunden mit Erkrankungen des exokrinen Pankreas

	OCT		SDH		AP		GGT		GLDH		ALT	
	N	E	N	E	N	E	N	E	N	E	N	E
AST	N	2	3	5	0	1	4	3	2	1	4	1
	E	0	2	1	0	1	1	2	0	0	2	0
ALT	N	1	0	1	0	1	0	1	0	0	1	
	E	1	5	5	0	1	5	4	2	1	5	
GLDH	N	1	0	1	0	0	1	0	1			
	E	1	5	5	0	2	4	5	1			
GGT	N	1	4	4	0	2	3					
	E	1	1	2	0	0	2					
AP	N	1	1	2	0							
	E	1	4	4	0							
SDH	N	2	4									
	E	0	0									

N = im Referenzbereich

E = erhöht

Die höchsten Aktivitäten dieser beiden Enzyme werden bei einem Hund mit chronischer Pankreasinsuffizienz beobachtet, während die höchsten ALT- und AP-Aktivitäten bei einem Hund mit akuter nekrotisierender Pankreatitis gefunden werden. Die ALT ist hier auf das 28fache, die AP auf das 17fache, die OCT dagegen nur auf das 9fache des oberen Referenzwertes erhöht, so daß in dieser Krankheitsgruppe die stärkste Enzymreaktion bei der ALT gemessen wurde.

Beim Vergleich der Enzyme konnten keine signifikanten Korrelationen in der Reaktion festgestellt werden (Tabelle Vc).

Tabelle Vc: Korrelationen zwischen der OCT und den Vergleichsenzymen bei sieben Hunden mit Erkrankungen des exokrinen Pankreas

	<u>OCT</u>		<u>OCT</u>
	$r = 0.4668$		$r = 0.7471$
AST		GLDH	
	$p = 0.143$		$p = 0.025$
	$r = 0.5003$		$r = 0.3713$
ALT		GGT	
	$p = 0.124$		$p = 0.204$
	$r = 0.1765$		$r = 0.2691$
SDH		AP	
	$p = 0.368$		$p = 0.279$

Gruppe VI: ERKRANKUNGEN DER NIEREN UND HARNWEGE

(n = 10)

Tabelle VIa: **Enzymaktivitäten von 10 Hunden mit Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

	OCT	AST	ALT	SDH	GLDH	GGT	AP	
Nr.	IU/l	IU/l	IU/l	IU/l	IU/l	IU/l	IU/l	S/B
121	12	310	167	-	15	1	137	S
122.1	11	55	67	-	12	3	204	
122.2	4	13	42	2	2	3	143	
122.3	3	34	35	1	3	3	146	
122.4	2	11	41	2	4	2	88	
123.1	4	11	10	2	9	2	272	
123.2	4	12	12	2	7	1	282	
124.1	16	18	64	4	19	3	1885	
124.2	6	25	74	4	4	3	2245	
124.3	5	13	53	2	2	3	1726	
124.4	11	25	83	2	7	3	1451	
124.5	15	30	135	-	25	3	1010	
124.6	26	19	82	2	34	2	686	
124.7	11	18	59	-	13	2	1303	
125	3	13	26	2	5	4	460	
126	3	18	47	1	8	3	198	
127	3	16	37	-	10	10	202	
128	5	18	39	-	11	2	86	
129	16	21	204	4	24	11	1726	
130	3	11	15	-	4	2	92	

In dieser Gruppe reagierten die GLDH und die AP mit acht- bzw. siebenmal erhöhten Aktivitäten mit Abstand am empfindlichsten. OCT und ALT zeigen jeweils nur viermal erhöhte Werte. Während die OCT nur geringgradige Erhöhungen aufweist, zeigen ALT, GLDH und AP jeweils zweimal Anstiege der Kategorie III, wobei die AP mit bis zu 11facher Erhöhung des oberen Referenzbereiches mit Abstand am stärksten reagierte (Nr. 124).

Wenig sensibel dagegen verhalten sich AST und GGT mit jeweils zwei Erhöhungen, während SDH überhaupt nie einen Wert von über 5 IU/l erreichte.

In allen Fällen einer OCT-Erhöhung sind gleichzeitig auch ALT und GLDH erhöht. Immer liegen die GLDH-Werte dabei geringgradig höher als die OCT-Werte, die maximale Differenz beträgt 8 IU/l.

Die Verlaufsuntersuchungen von Hund 124 zeigen eine fast identische Reaktion der OCT und der GLDH, was sich auch an dem hohen Korrelationskoeffizienten der beiden Enzyme zeigt ($r = 0,917$; $p < 0,001$; Tabelle VIc), während die ALT etwas früher anzusteigen und wieder abzufallen scheint. Die Reaktion der AP ist deutlich langsamer.

Tabelle VIb: Verteilung der Enzymaktivitäten bei 10 Hunden mit Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Enzym	Kategorie I	Kategorie II	Kategorie III	Erhöhungen insgesamt
OCT	6 (60,0)	4 (40,0)	-	4 (40,0)
AST	8 (80,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	2 (20,0)
ALT	6 (60,0)	2 (20,0)	2 (20,0)	4 (40,0)
SDH*	5 (100,0)	-	-	-
GLDH	2 (20,0)	6 (60,0)	2 (20,0)	8 (80,0)
GGT	8 (80,0)	2 (20,0)	-	2 (20,0)
AP	3 (30,0)	5 (50,0)	2 (20,0)	7 (70,0)

*n = 5

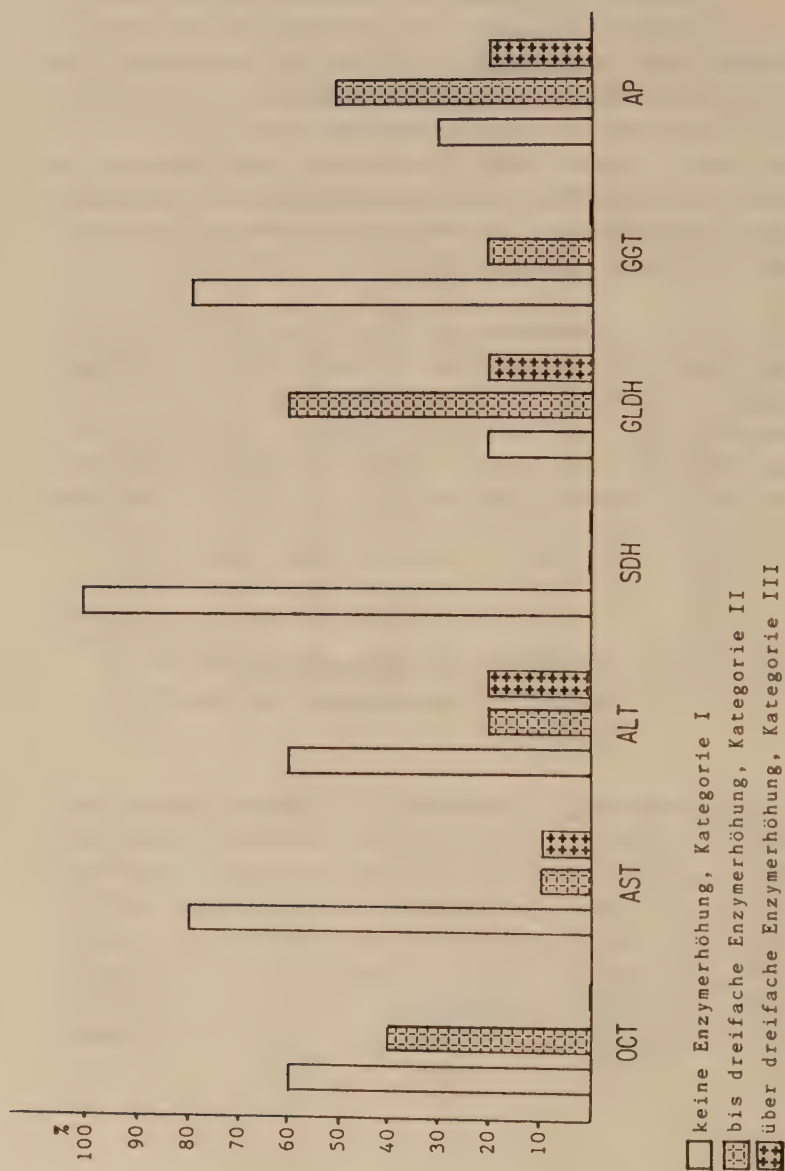


Abb. VI: Verteilung der Enzymaktivitäten bei 10 Hunden mit Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Tafel VI: Vergleich der Enzymaktivitäten bei zehn Hunden mit Erkrankungen der Nieren und Harnwege

	OCT		SDH		AP		GGT		GLDH		ALT	
	N	E	N	E	N	E	N	E	N	E	N	E
AST	N	6	2	5	0	2	6	2	2	6	6	2
	E	0	2	0	0	1	1	0	0	2	0	2
ALT	N	6	0	3	0	2	4	1	2	4		
	E	0	4	2	0	1	3	1	0	4		
GLDH	N	2	0	1	0	1	1	2	0			
	E	4	4	4	0	2	6	6	2			
GGT	N	5	3	4	0	3	5					
	E	1	1	1	0	0	2					
AP	N	2	1	0	0							
	E	4	3	5	0							
SDH	N	3	2									
	E	0	0									

N = im Referenzbereich

E = erhöht

Tabelle VIc: Korrelationen zwischen der OCT und den Vergleichsenzymen bei zehn Hunden mit Erkrankungen der Nieren und Harnwege

OCT		OCT	
	$r = 0.3304$		$r = 0.9170$
AST		GLDH	
	$p = 0.175$		$p = 0.001$
	$r = 0.7669$		$r = 0.1868$
ALT		GGT	
	$p = 0.004$		$p = 0.302$
	$r = 0.9599$		$r = 0.7640$
SDH		AP	
	$p = 0.003$		$p = 0.005$

Gruppe VII: ERKRANKUNGEN ENDOKRINER DRÜSEN (n = 42)

Tabelle VIIa: Enzymaktivitäten von 42 Hunden mit Erkrankungen endokriner Drüsen

Nr.	OCT IU/l	AST IU/l	ALT IU/l	SDH IU/l	GLDH IU/l	GGT IU/l	AP IU/l	S/B
131	21	19	201	3	34	32	6006	
132	75	19	196	4	165	135	1396	
133	64	42	217	8	52	4	665	S
134.1	29	22	59	5	87	3	683	
134.2	110	56	96	9	217	6	1099	
134.3	42	26	62	4	57	4	1514	
135	26	22	209	-	119	26	3720	
136.1	24	18	90	7	51	9	924	
136.2	17	22	134	-	85	18	4275	
137	11	14	24	2	32	2	667	S
138.1	82	59	497	14	246	185	10307	
138.2	100	62	522	26	241	196	11209	
138.3	65	51	389	18	221	162	10879	
139.1	12	32	27	2	20	5	763	
139.2	80	48	86	4	110	75	2244	
140.1	61	58	66	2	226	16	4750	
140.2	12	18	35	2	12	5	2433	

**Tabelle VIIa: Enzymaktivitäten von 42 Hunden mit
Erkrankungen endokriner Drüsen
(Fortsetzung)**

Nr.	OCT IU/l	AST IU/l	ALT IU/l	SDH IU/l	GLDH IU/l	GGT IU/l	AP IU/l	S/B
141.1	4	26	55	-	9	3	844	S
141.2	13	9	66	5	10	3	295	
142.1	8	13	116	2	19	12	454	
142.2	19	24	8	5	68	36	763	
142.3	18	18	178	4	51	30	725	
142.4	23	22	245	5	57	53	1044	
142.5	18	19	248	7	70	58	1088	
142.6	17	17	275	10	35	69	1098	
143.1	64	141	213	-	87	7	1354	
143.2	34	41	170	1	56	8	1344	
144	9	14	53	1	16	13	249	S
145	226	98	1101	-	404	241	2690	
146	13	40	125	-	60	35	1655	
147	47	45	204	2	54	60	4213	
148	17	6	141	2	34	5	1496	
149.1	128	38	269	12	143	28	744	
149.2	99	26	271	17	154	40	776	
149.3	9	7	122	4	27	30	744	
149.4	87	29	260	-	117	47	879	
150	90	24	307	2	84	66	1012	S
151	8	26	29	-	29	5	344	
152.1	15	14	29	2	11	3	82	
152.2	10	10	20	5	25	2	285	
152.3	6	8	18	3	18	2	275	
152.4	40	21	69	1	40	5	645	
153.1	7	25	35	-	4	9	2364	
153.2	10	26	36	1	3	7	2393	
153.3	34	32	58	2	1	10	2287	
153.4	30	24	70	2	28	9	2071	
154.1	14	35	29	3	12	2	934	
154.2	7	44	27	1	4	2	680	
155.1	30	17	47	3	53	3	227	
155.2	10	10	29	2	17	3	194	
156	10	12	62	3	38	7	1474	
157	11	8	36	1	22	2	211	
158	88	26	249	4	232	2	447	
159	5	22	48	3	21	3	1268	
160.1	15	33	54	2	19	16	1735	
160.2	27	22	71	3	93	15	1525	
161	10	15	83	3	20	3	293	
162	39	17	35	-	76	5	90	

Tabelle VIIa: Enzymaktivitäten von 42 Hunden mit Erkrankungen endokriner Drüsen
(Fortsetzung)

Nr.	OCT IU/l	AST IU/l	ALT IU/l	SDH IU/l	GLDH IU/l	GGT IU/l	AP IU/l	S/B
163	19	68	38	-	10	4	2343	S
164	7	8	28	-	25	1	200	
165	50	115	485	3	45	19	3640	
166	5	25	12	-	16	7	1779	S
167	16	13	69	-	5	3	169	
168.1	36	24	107	2	130	10	4180	
168.2	27	71	209	1	30	114	14380	B
168.3	8	77	130	-	6	55	12320	
168.4	61	136	150	-	25	66	12958	
169	54	135	40	-	30	5	1035	S
170	9	14	38	3	17	5	63	
171.1	15	17	57	3	16	12	3690	
171.2	21	18	36	1	45	14	2629	
172.1	22	35	97	4	32	7	3301	
172.2	38	29	97	4	33	4	3432	

Tabelle VIIb1: Verteilung der Enzymaktivitäten bei 42 Hunden mit Erkrankungen endokriner Drüsen

Enzym	Kategorie I	Kategorie II	Kategorie III	Erhöhungen insgesamt
OCT	3 (7,1)	18 (42,9)	21 (50,0)	39 (92,9)
AST	33 (78,6)	7 (16,7)	2 (4,7)	9 (21,4)
ALT	15 (35,7)	15 (35,7)	12 (28,6)	27 (64,3)
SDH*	25 (86,2)	2 (6,9)	2 (6,9)	4 (13,8)
GLDH	2 (4,8)	8 (19,0)	32 (76,2)	40 (95,2)
GGT	20 (47,6)	12 (28,6)	10 (23,8)	22 (52,4)
AP	4 (9,5)	8 (19,0)	30 (71,5)	38 (90,5)

*n = 29

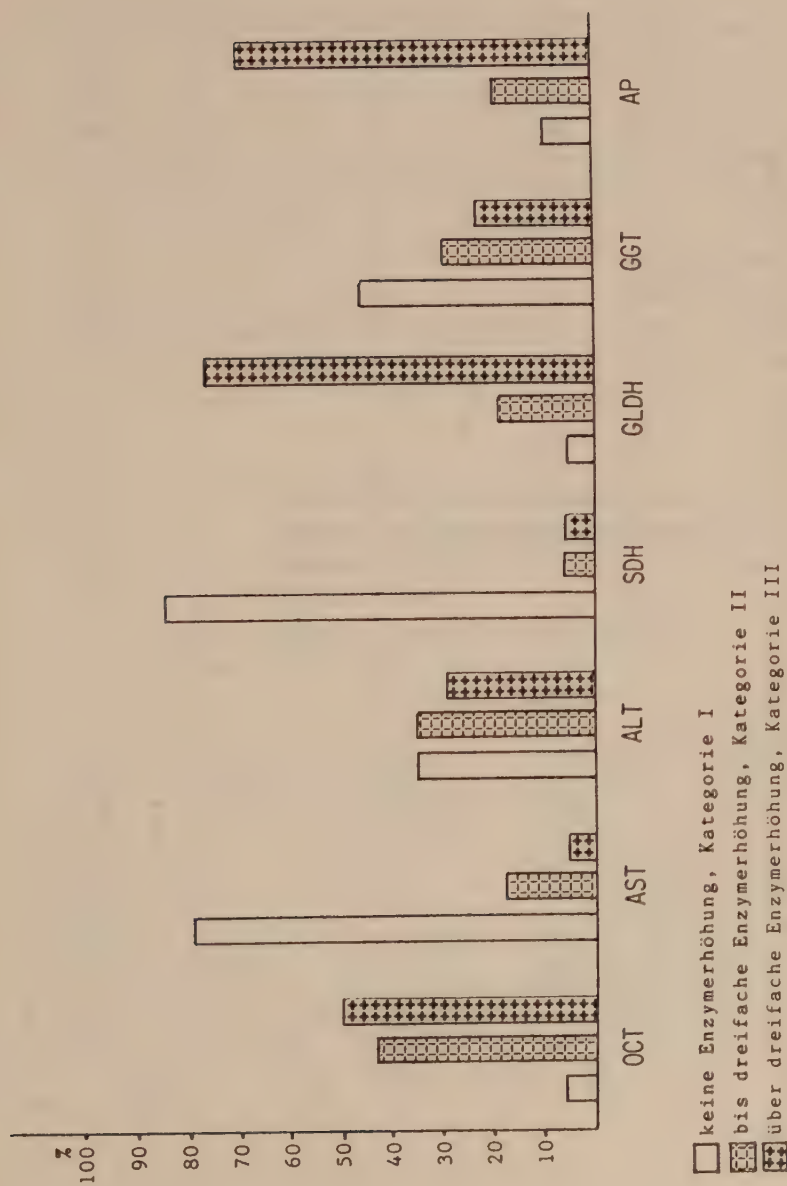


Abb. VII: Verteilung der Enzymaktivitäten bei 42 Hunden mit Erkrankungen endokriner Drüsen

Tafel VII: Vergleich der Enzymaktivitäten bei 42 Hunden mit Erkrankungen endokriner Drüsen

	OCT		SDH		AP		GGT		GLDH		ALT		
	N	E	N	E	N	E	N	E	N	E	N	E	
AST	N	3	30	22	2	4	29	17	16	2	31	13	20
	E	0	9	3	2	0	9	3	6	0	9	2	7
ALT	N	2	13	8	0	3	12	13	2	1	14		
	E	1	26	17	4	1	26	7	20	1	26		
GLDH	N	0	2	0	0	1	1	1	1				
	E	3	37	25	4	3	37	19	21				
GGT	N	2	18	12	1	4	16						
	E	1	21	13	3	0	22						
AP	N	0	4	2	0								
	E	3	35	23	4								
SDH	N	1	24										
	E	0	4										

N = im Referenzbereich
E = erhöht

Im Gesamtmaterial zeigen sich in dieser Gruppe bei der OCT, GLDH und AP etwa gleich häufig pathologische Aktivitäten, wobei allerdings die GLDH mit 32 hochgradig erhöhten Werten mit Abstand am stärksten reagierte. Bei der ALT waren hier nur in 64 % der Fälle, bei der GGT in 52 %, bei der AST und SDH sogar nur in 21 bzw. 14 % der Fälle erhöhte Aktivitäten zu beobachten (Tabelle VIIb1).

Betrachtet man die beiden in dieser Gruppe zusammengefaßten Krankheitskomplexe Morbus Cushing bzw. Cushing-Syndrom und Diabetes mellitus getrennt, ergibt sich ein etwas anderes Bild. Die Werte zeigt Tabelle VIIb2.

Tabelle VIIb2: Verteilung der Enzymaktivitäten bei 21 Hunden mit Cushing-Syndrom bzw. Morbus Cushing (Cu) / 21 Hunden mit Diabetes mellitus (Dm)

Angegeben sind nur absolute Zahlen

Enzym	Kategorie I	Kategorie II	Kategorie III	Erhöhungen insgesamt
	Cu / Dm	Cu / Dm	Cu / Dm	Cu / Dm
OCT	1 / 2	7 / 11	13 / 8	20 / 19
AST	16 / 17	4 / 3	1 / 1	5 / 4
ALT	3 / 12	8 / 7	10 / 2	18 / 9
SDH*	10 / 17	2 / -	2 / -	4 / -
GLDH	- / 2	2 / 6	19 / 13	21 / 19
GGT	7 / 12	6 / 7	8 / 2	14 / 9
AP	- / 4	3 / 5	18 / 12	21 / 17

*n = 14/17

Tabelle VIIc: Korrelationen zwischen der OCT und den Vergleichsenzymen bei 42 Hunden mit Erkrankungen endokriner Drüsen

	OCT		OCT
	$r = 0.4832$		$r = 0.8651$
AST		GLDH	
	$p = 0.001$		$p = < 0.001$
	$r = 0.8653$		$r = 0.7474$
ALT		GGT	
	$p = < 0.001$		$p = < 0.001$
	$r = 0.6173$		$r = 0.2203$
SDH		AP	
	$p = < 0.001$		$p = 0.080$

Bei den Hunden, bei denen ein Morbus Cushing bzw. Cushing-Syndrom diagnostiziert wurde, zeigen sich etwa gleich häufig Erhöhungen der OCT, GLDH und AP gefolgt von ALT, wobei bei GLDH und AP gleich häufig Erhöhungen der Kategorie III zu beobachten sind. Wie im Gesamtmaterial dieser Gruppe folgen an fünfter, sechster und siebter Stelle GGT, AST und SDH.

Bei den 21 Hunden mit Diabetes mellitus dagegen reagierten die OCT und die GLDH mit je 19 Erhöhungen am häufigsten, gefolgt von der AP mit 17 pathologischen Werten, wobei Erhöhungen der Kategorie III wiederum am häufigsten bei der GLDH (13mal) und bei der AP (12mal) festzustellen sind, während die OCT auch hier mit nur acht Werten der Kategorie III deutlich geringer reagierte. Nur in 42 % der Fälle zeigen auch die ALT und die GGT, in 19 % die AST erhöhte Aktivitäten, während die SDH in keinem Fall Werte größer 5 IU/l erreichte.

Um auch in dieser Gruppe die Stärke des Enzymanstiegs differenzierter vergleichen zu können, wurden die Werte der Kategorie II und III nach dem Grad ihrer Erhöhung aufgeschlüsselt. Die Ergebnisse sind in Tabelle VIIId aufgeführt, wobei wiederum eine Trennung zwischen den Hunden mit Morbus Cushing/Cushing Syndrom und den Hunden mit Diabetes mellitus vorgenommen wurde.

Tabelle VIIId: Stärke der Enzymerhöhungen (Erstbestimmungen) bei 42 Hunden mit Erkrankungen endokriner Drüsen
(Anzahl der Fälle Cu/Dm)

Grad der Erhöhung	Anzahl der Enzymerhöhungen						
	OCT	AST	ALT	SDH	GLDH	GGT	AP
bis 5fach	25/11	9/3	23/4	4/0	19/12	16/7	18/6
bis 10fach	6/ 5	-	3/1	-	9/ 4	2/-	8/5
bis 20fach	6/ 1	-	-	-	5/ 1	1/-	7/4
bis 30fach	1/ -	-	1/-	-	3/ 1	1/-	3/1
bis 40fach	1/ -	-	-	-	2/ 1	2/-	1/-
bis 50fach	-	-	-	-	1/ -	-	-
bis 60fach	-	-	-	-	-	-	1/-
bis 70fach	-	-	-	-	1/ -	-	-

Aus dieser Aufstellung geht hervor, daß

1. die GLDH mit Abstand das am stärksten reagierende Enzym ist,
2. in der Gruppe der Hunde mit Morbus Cushing / Cushing-Syndrom bei allen Enzymen häufiger pathologische Werte auftreten als bei den Hunden mit Diabetes mellitus,

3. in der Gruppe der Hunde mit Diabetes mellitus die Stärke des Enzymanstiegs bei allen Enzymen deutlich geringer ist als bei den Hunden mit Morbus Cushing/Cushing-Syndrom.

Die Verlaufsuntersuchungen bringen bei diesen chronisch verlaufenden Erkrankungen unterschiedliche Enzymreaktionen. In den meisten Fällen verhalten sich alle Enzyme sehr ähnlich. Auffallend ist bei Hund 141 ein Abfall von OCT und AST während die anderen Enzyme ansteigen. Bei Hund 142 reagierte die OCT zusammen mit der AST etwas früher als die GLDH und stärker als ALT und AP. Während bei OCT, AST und GLDH schwankende Enzymwerte mit zwei Aktivitätsmaxima festzustellen sind, weisen ALT und AP gleichmäßig zunehmende Aktivitätswerte auf. Bei Hund 168 fallen die OCT- und GLDH-Aktivitäten schneller ab als die der ALT, GGT und AP. Die AST scheint hier deutlich langsamer zu reagieren, da sie kontinuierlich ansteigt, während die anderen Enzyme bereits abfallen.

Der maximale OCT-Wert (226 IU/l) bei Hund 145 korreliert mit dem maximalen GLDH- (404 IU/l), ALT- (1101 IU/l) und GGT-Wert (241 IU/l), nicht dagegen mit dem höchsten AP- und AST-Wert. Auch im Gesamtmaterial dieser Krankheitsgruppe zeigen sich wie in Tabelle VIIc aufgeführt die höchsten Korrelationen ($p < 0,001$) zwischen OCT und ALT bzw. OCT und GLDH (beide Male $r = 0,865$) und zwischen OCT und GGT ($r = 0,747$).

Ein Zusammenhang zwischen OCT-Wert und Cortisol-Wert bzw. Glukosespiegel im Serum konnte nicht festgestellt werden.

Gruppe VIII: NEOPLASIEN (n = 17)

Tabelle VIIIA: **Enzymaktivitäten von 17 Hunden mit Neoplasien** (zusätzlich ist die Art bzw. Lokalisation des Tumors angegeben: D)

Nr.	OCT IU/l	AST IU/l	ALT IU/l	SDH IU/l	GLDH IU/l	GGT IU/l	AP IU/l	S	B	D
173	12	60	76	-	11	13	693	B	L	
174	15	16	118	-	12	4	10	S	L	
175.1	21	17	126	3	41	7	1611	S	L	
175.2	18	18	102	4	28	16	1620			
176.1	23	150	168	2	36	4	396	B	L	
176.2	7	21	148	2	21	3	408			
176.3	6	16	142	-	9	4	428			
177	2	8	12	2	3	3	26	B	L	
178	4	29	15	1	5	24	163		L	
179.1	3	21	23	1	4	4	616	S	L	
179.2	11	18	92	7	26	7	3091			
179.3	3	45	54	2	6	2	2076			
180	10	9	32	2	9	4	1731	S	L	
181	9	18	67	-	10	4	1351	S	M	
182.1	36	22	128	2	19	2	258	S	H	
182.2	2	18	66	3	12	2	319			
183	5	22	55	-	8	2	481	S	H	
184	13	27	91	1	18	5	110	S	H	
185.1	40	380	172	6	121	31	3256	S	P	
185.2	254	776	685	19	579	37	3256			
186	394	286	788	12	134	5	1696	B	T	
187	61	219	383	-	26	6	210		Z	
188	6	28	37	-	3	3	72		Z	
189	7	16	41	2	16	6	163		P	

L = Leukose; M = Mammatumoren/Lungenmetastasen;

H = Hämangioendotheliom; P = Pankreaskarzinom;

T = mesenchymaler Tumor; Z = Milztumor.

In dieser Gruppe ist die GLDH mit 76 % erhöhten Enzymaktivitäten das am empfindlichsten reagierende Enzym, allerdings dicht gefolgt von der OCT, die gleich häufig Erhöhungen der Kategorie III aufweist. Auffallend ist die starke Reaktion der AP mit 41 % hochgradig erhöhten Enzymaktivitäten. Die ALT zeigt zwar gleich oft wie die AP eine Reaktion, diese ist aber häufiger geringgradig. Mit weitem Abstand erst folgen AST, GGT und SDH. In den drei Fällen (Erstuntersuchungen und Verlaufskontrollen), in denen die GLDH erhöht ist, die OCT aber im Referenzbereich bleibt, ist die Aktivität der GLDH maximal auf 12 IU/l erhöht.

Tabelle VIIIb: Verteilung der Enzymaktivitäten bei 17 Hunden mit Neoplasien

Enzym	Kategorie I	Kategorie II	Kategorie III	Erhöhungen insgesamt
OCT	5 (29,4)	6 (35,3)	6 (35,3)	12 (70,6)
AST	12 (70,6)	1 (5,9)	4 (23,5)	5 (29,4)
ALT	6 (35,3)	7 (41,2)	4 (23,5)	11 (64,7)
SDH*	9 (81,8)	1 (9,1)	1 (9,1)	2 (18,2)
GLDH	4 (23,5)	7 (41,2)	6 (35,3)	13 (76,5)
GGT	13 (76,4)	2 (11,8)	2 (11,8)	4 (23,6)
AP	6 (35,3)	4 (23,5)	7 (41,2)	11 (64,7)

*n = 11

Bei den Hunden mit Leukose (Nr. 173 - 180) liegt, alle Untersuchungen eingeschlossen, die OCT-Aktivität dreimal mit einer maximalen Differenz von 3 IU/l über der der GLDH, während bei der GLDH in sechs Fällen, vier davon bei Verlaufskontrollen, um bis zu 20 IU/l höhere Aktivitäten zu beobachten sind. Bei den übrigen Tieren

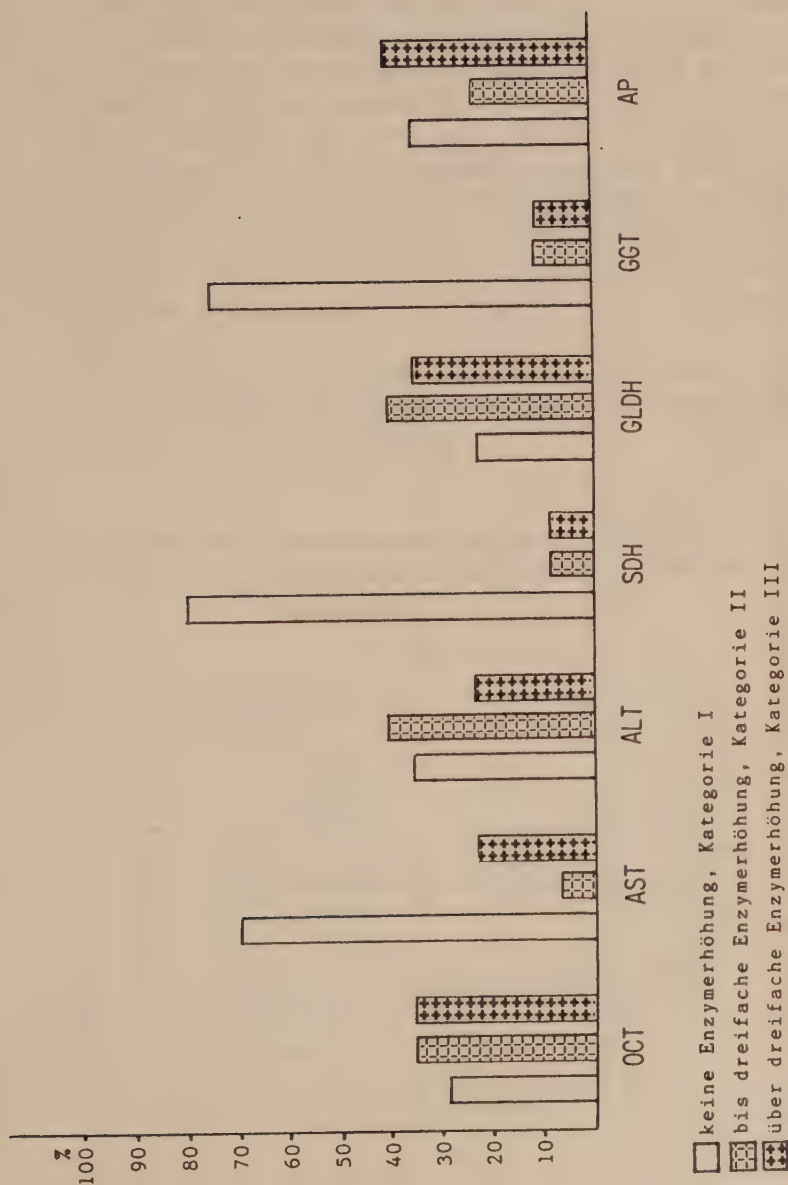


Abb. VIII: Verteilung der Enzymaktivitäten bei 17 Hunden mit Neoplasien

Tafel VIII: Vergleich der Enzymaktivitäten bei 17 Hunden mit Neoplasien

	OCT		SDH		AP		GGT		GLDH		ALT	
	N	E	N	E	N	E	N	E	N	E	N	E
AST	N	5	7	8	0	6	10	2	4	8	6	6
	E	0	5	1	2	0	3	2	0	5	0	5
ALT	N	4	2	5	0	4	2	1	4	2		
	E	1	10	4	2	2	9	3	0	11		
GLDH	N	4	0	3	0	3	1	1				
	E	1	12	6	2	3	10	3				
GGT	N	4	9	7	1	5	8					
	E	1	3	2	1	1	3					
AP	N	3	3	4	0							
	E	2	9	5	2							
SDH	N	3	6									
	E	0	2									

N = im Referenzbereich
E = erhöht

dieser Gruppe treten zum Teil sehr starke Differenzen in der Aktivität dieser zwei Enzyme auf. Dreimal ist die OCT stärker erhöht als die GLDH, bei einem Hund mit einer multiplen mesenchymalen Tumorse um 260 IU/l. Dieser maximale OCT-Wert von 394 IU/l korreliert mit dem maximalen ALT-Wert, während der maximale GLDH-Wert (579 IU/l) sowie der höchste AST- und AP-Wert bei einem Hund mit metastasierendem Pankreaskarzinom (Nr. 186) gefunden werden. Die bei diesem Tier gemessene OCT-Aktivität ist um 325 IU/l niedriger als die GLDH-Aktivität.

Signifikant hohe Korrelationen ($p < 0,001$) zeigen sich in dieser Gruppe zwischen OCT und ALT ($r = 0,944$), aber auch zwischen OCT und GLDH ($r = 0,758$).

Tabelle VIIIC: Korrelationen zwischen der OCT und den Vergleichsenzymen bei 17 Hunden mit Neoplasien

	OCT		OCT
	$r = 0.5778$		$r = 0.7582$
AST		GLDH	
	$p = 0.007$		$p = < 0.001$
	$r = 0.9448$		$r = 0.0427$
ALT		GGT	
	$p = < 0.001$		$p = 0.435$
	$r = 0.9323$		$r = 0.3106$
SDH		AP	
	$p = < 0.001$		$p = 0.112$

Gruppe IX: INTOXIKATIONEN (n = 9)

Tabelle IXa: **Enzymaktivitäten von neun Hunden mit Intoxikationen** (zusätzlich sind die jeweiligen Toxine angegeben: Tox)

Nr.	OCT IU/l	AST IU/l	ALT IU/l	SDH IU/l	GLDH IU/l	GGT IU/l	AP IU/l	Tox
190	32	20	65	-	13	4	167	Cum
191	16	20	46	-	11	3	129	Cum
192	24	28	105	2	20	1	275	Öst
193	4	14	20	2	7	1	170	Öst
194.1	4	140	51	1	8	3	268	Org
194.2	2	232	74	2	2	2	216	
195.1	34	124	102	1	9	3	319	Org
195.2	7	100	53	1	28	15	219	
196	3	19	30	2	18	2	106	Atr
197	81	39	28	5	45	3	752	Org
198.1	50	517	225	11	22	5	268	Org
198.2	6	11	47	3	6	5	178	

Cum = Cumarin; Öst = Östrogen;

Org = Organophosphat; Atr = Atropin;

Auch in dieser Gruppe zeigt die GLDH am häufigsten erhöhte Aktivitäten gefolgt von der OCT, die zwar in allen sechs Fällen einer Erhöhung gemeinsam mit der GLDH erhöht ist, jedoch immer deutlich höhere Aktivitäten zeigt als diese und von allen Enzymen mit Abstand am stärksten reagiert, wie Tabelle IXd zu entnehmen ist.

Tabelle IXb: Verteilung der Enzymaktivitäten bei neun Hunden mit Intoxikationen

Enzym	Kategorie I	Kategorie II	Kategorie III	Erhöhungen insgesamt
OCT	3 (33,3)	1 (11,1)	5 (55,6)	6 (66,7)
AST	6 (66,7)	-	3 (33,3)	3 (33,3)
ALT	4 (44,4)	4 (44,4)	1 (11,2)	5 (55,6)
SDH*	6 (85,7)	-	1 (14,3)	1 (14,3)
GLDH	-	6 (66,7)	3 (33,3)	9(100,0)
GGT	9(100,0)	-	-	-
AP	4 (44,4)	3 (33,4)	2 (22,2)	5 (55,6)

*n = 8

Tabelle IXc: Korrelationen zwischen der OCT und den Vergleichsenzymen bei neun Hunden mit Intoxikationen

	OCT		OCT
	r = 0.3036		r = 0.8325
AST		GLDH	
	p = 0.213		p = 0.002
	r = 0.3170		r = 0.4981
ALT		GGT	
	p = 0.202		p = 0.085
	r = 0.5854		r = 0.1855
SDH		AP	
	p = 0.081		p = 0.316

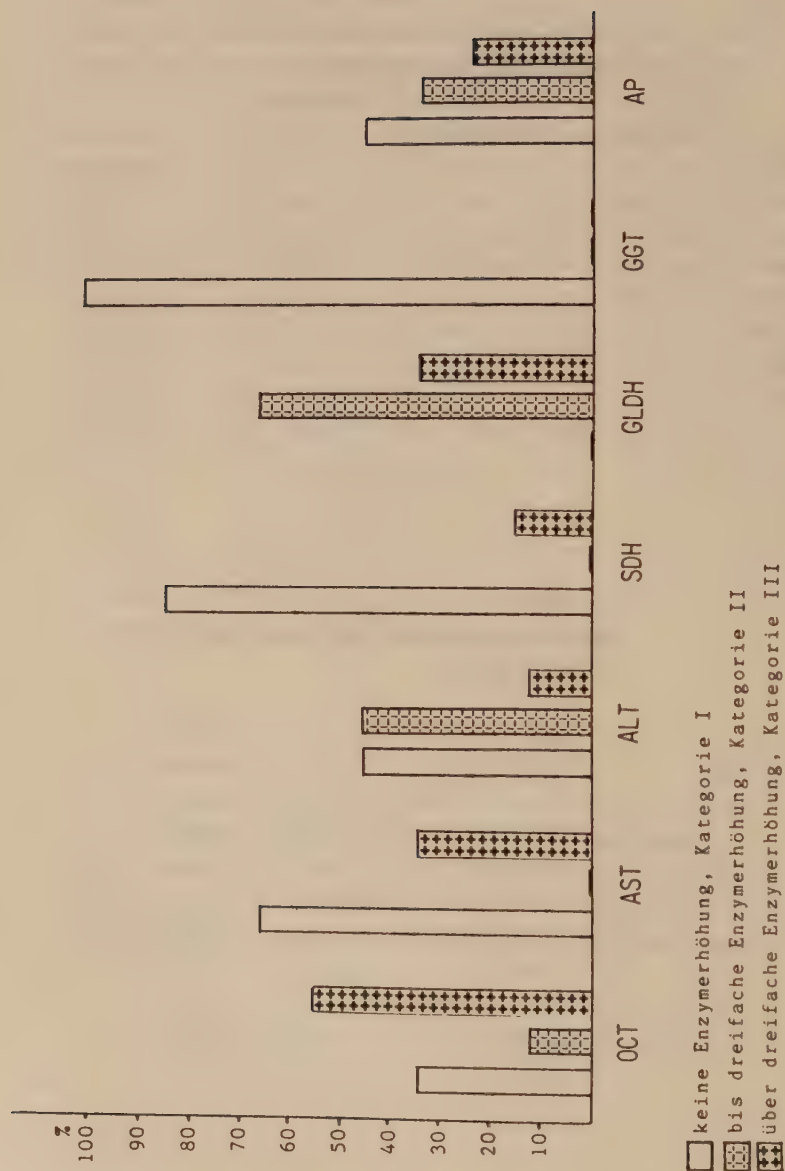


Abb. IX: Verteilung der Enzymaktivitäten bei 9 Hunden mit Intoxikationen

Tafel IX: Vergleich der Enzymaktivitäten bei neun Hunden mit Intoxikationen

	OCT		SDH		AP		GGT		GLDH		ALT	
	N	E	N	E	N	E	N	E	N	E	N	E
AST	N	2	4	0	4	2	6	0	0	6	4	2
	E	1	2	1	0	3	3	0	0	3	0	3
ALT	N	2	3	0	3	1	4	0	0	4		
	E	1	3	1	1	4	5	0	0	5		
GLDH	N	0	0	0	0	0	0	0				
	E	3	6	1	4	5	9	0				
GGT	N	3	6	1	4	5						
	E	0	0	0	0	0						
AP	N	2	2	0								
	E	1	4	1								
SDH	N	3	3									
	E	0	1									

N = im Referenzbereich

E = erhöht

Tabelle IXd: Stärke des Enzymaktivitätsanstiegs

Grad der Erhöhungen	Anzahl der Erhöhungen						
	OCT	AST	ALT	SDH	GLDH	GGT	AP
Bis 4fach	2	2	4	1	8	-	4
bis 7fach	2	1	-	-	-	-	-
bis 10fach	1	-	-	-	-	-	-
bis 13fach	-	1	-	-	-	-	1
über 13fach	1	-	-	-	-	-	-

Die stärksten Differenzen zwischen OCT und GLDH (25, 28 und 36 IU/l) wurden bei drei Hunden mit oraler Organophosphatintoxikation festgestellt. Bei diesen Tieren (Nr. 195, 197 und 198) zeigt auch die AST eine heftigere Reaktion als die ALT. Nur in einem Fall, bei Hund Nr. 196, bei dem eine Atropinvergiftung diagnostiziert wurde, ist die GLDH deutlich erhöht (18 IU/l) bei physiologischem OCT-Wert, während in zwei weiteren Fällen bei physiologischer OCT-Aktivität GLDH-Aktivitäten von nur 7 und 8 IU/l gefunden wurden (Nr. 193 und 194).

Bei der Erstuntersuchung wurde die SDH-Aktivität nur einmal, die der GGT in keinem Fall außerhalb des Referenzbereichs gemessen. Interessant ist, daß in einem der Fälle von Organophosphatintoxikation bei der Verlaufsuntersuchung drei Tage später OCT, AST, ALT und AP abgefallen, GLDH und GGT aber deutlich angestiegen waren, während in einem weiteren Fall (Nr. 198) alle Enzyme in gleicher Weise bei der zweiten Untersuchung wieder auf Referenzbereichswerte abgefallen waren.

Entsprechend dieser unterschiedlichen Enzymreaktionen, wie sie auch bei der Verschiedenartigkeit der Toxine zu erwarten sind, können in dieser Gruppe keine signifikanten Korrelationen zwischen den Enzymen festgestellt werden (Tabelle IXc).

Gruppe X: SONSTIGE ERKRANKUNGEN

Tabelle Xa: **Enzymaktivitäten von 15 Hunden mit verschiedenen anderen Erkrankungen**
(zusätzlich ist die symptomatische oder ätiologische Diagnose angegeben: D)

Nr.	OCT IU/l	AST IU/l	ALT IU/l	SDH IU/l	GLDH IU/l	GGT IU/l	AP IU/l	S B	D
199	2	13	21	-	4	1	38		eA
200	2	44	12	0	12	0	359	S	cP
201	3	12	16	-	6	2	134		Py
202	5	159	180	-	7	3	1750	S	Pl
203	49	52	229	0	28	9	702		TP
204	46	78	256	4	32	4	576		Ba
205	2	10	11	-	4	3	97		Hä
206	4	22	24	-	6	3	15		Hä
207	3	12	11	-	23	2	332		Py
208	4	13	16	-	4	1	29		cR
209	4	17	16	-	17	2	252		No
210	2	8	9	-	2	3	82		cB
211	14	22	85	-	20	4	163		Le
212.1	33	30	197	-	6	1	439		aA
212.2	13	28	120	-	3	0	534		
213.1	33	20	381	4	48	26	1676	S	hA
213.2	27	17	129	3	24	11	479		
213.3	9	9	37	-	9	2	113		

eA = epileptische Anfälle; cP = chronische Peritonitis;
Py = Pyometra; TP = idiopathische thrombozytopenische
Purpura; Ba = Babesiose; Hä = Hämophilie A; cR = chro-
nische Rhinitis; No = Nocardiose; cB = chronische
Bronchitis; Le = Leishmaniose; aA = autoimmune
hämolytische Anämie; hA = hämolytische Anämie.

**Tabelle Xb: Verteilung der Enzymaktivitäten von
15 Hunden mit verschiedenen anderen
Erkrankungen**

Enzym	Kategorie I	Kategorie II	Kategorie III	Erhöhungen insgesamt
OCT	10 (66,7)	1 (6,7)	4 (26,6)	5 (33,3)
AST	11 (73,3)	3 (20,0)	1 (6,7)	4 (26,7)
ALT	9 (60,0)	1 (6,7)	5 (33,3)	6 (40,0)
SDH*	4(100,0)	-	-	-
GLDH	7 (46,6)	3 (20,0)	5 (33,4)	8 (53,4)
GGT	13 (86,6)	1 (6,7)	1 (6,7)	2 (13,4)
AP	7 (46,6)	4 (26,7)	4 (26,7)	8 (53,4)

*n = 4

In dieser Gruppe reagierten die GLDH und die AP am häufigsten gefolgt von ALT, bei der zusammen mit der GLDH mit je fünf Erhöhungen der Kategorie III auch die stärksten Aktivitätszunahmen zu verzeichnen sind. Erst an vierter Stelle der Häufigkeit steht hier die OCT mit fünf Fällen einer Enzymaktivitätserhöhung. AST zeigte nur in vier Fällen Aktivitätszunahmen, GGT sogar nur zweimal, während die SDH, wenn sie bestimmt wurde, im Referenzbereich liegt. In allen fünf Fällen, in denen die OCT-Aktivität erhöht ist, ist auch die ALT-Aktivität oberhalb des Referenzbereichs, während die Aktivität der GLDH einmal bei einem Hund mit autoimmuner hämolytischer Anämie (Nr. 212) und die AP einmal bei einem Hund mit Leishmaniose (Nr. 211) Normalwerte aufweisen. Bei drei Tieren (Nr. 200, 202 und 207) zeigt die GLDH Aktivitätszunahmen bis auf 23 IU/l, während die OCT im Normbereich bleibt, wobei im Fall des Hundes 202 die GLDH mit 7 IU/l kaum, die ALT, AST und AP jedoch deutlich erhöht sind.

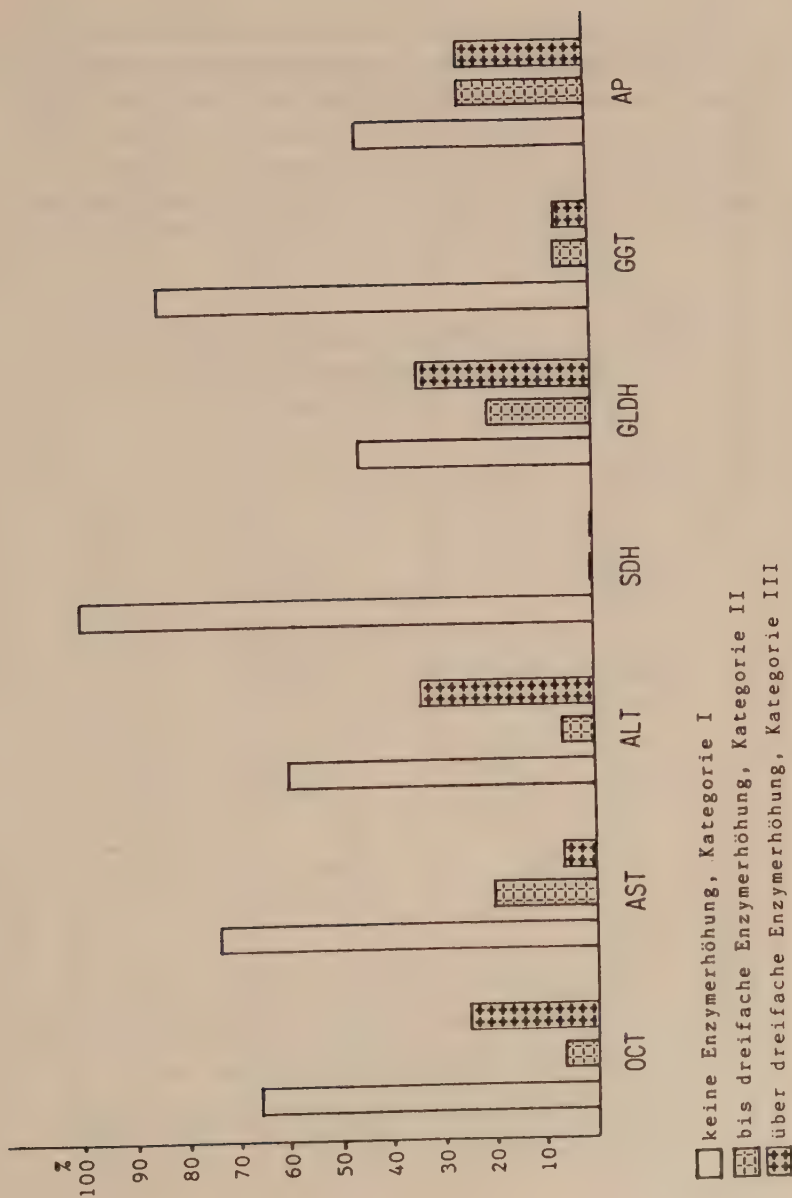


Abb. X: Verteilung der Enzymaktivitäten bei 15 Hunden mit verschiedenen Erkrankungen

Tafel X: Vergleich der Enzymaktivitäten von 15 Hunden mit verschiedenen anderen Erkrankungen

	OCT		SDH		AP		GGT		GLDH		ALT		
	N	E	N	E	N	E	N	E	N	E	N	E	
AST	N	8	3	1	0	7	4	10	1	7	4	8	3
	E	2	2	3	0	0	4	3	1	0	4	1	3
ALT	N	9	0	1	0	6	3	9	0	6	3		
	E	1	5	3	0	1	5	4	2	1	5		
GLDH	N	6	1	0	0	6	1	7	0				
	E	4	4	4	0	1	7	6	2				
GGT	N	10	3	2	0	7	6						
	E	0	2	2	0	0	2						
AP	N	6	1	0	0								
	E	4	4	4	0								
SDH	N	1	3										
	E	0	0										

N = im Referenzbereich

E = erhöht

Bei den Verlaufskontrollen von Hund 213 zeigt sich ein gleichsinniges Verhalten aller Enzyme, was insofern bemerkenswert ist, als die Untersuchungen hier im Abstand von jeweils zwei Monaten durchgeführt wurden.

Signifikante Korrelationen in der Enzymreaktion bestehen nur zwischen OCT und ALT ($r = 0,8453$; $p < 0,001$)

Tabelle Xc: Korrelationen zwischen der OCT und den Vergleichsenzymen bei 15 Hunden mit verschiedenen anderen Erkrankungen

	OCT		OCT
	$r = 0.2395$		$r = 0.6749$
AST		GLDH	
	$p = 0.195$		$p = 0.003$
	$r = 0.8453$		$r = 0.4931$
ALT		GGT	
	$p = < 0.001$		$p = 0.031$
	$r = 0.3762$		$r = 0.4043$
SDH		AP	
	$p = 0.307$		$p = 0.067$

Gruppe XI: MEDIKAMENTÖS VORBEHANDELTE HUNDE (n = 20)

Tabelle XIa: Enzymaktivitäten von 20 medikamentös vorbehandelten Hunden

Nr.	OCT IU/l	AST IU/l	ALT IU/l	SDH IU/l	GLDH IU/l	GGT IU/l	AP IU/l	S/B
214	13	23	156	-	20	7	464	
215.1	12	22	74	4	11	15	1002	
215.2	8	24	101	8	5	14	968	
215.3	9	18	68	3	8	10	1369	
216	22	26	432	13	5	40	1291	S
217	50	38	57	-	27	3	204	
218	24	34	27	-	32	18	1190	
219	23	22	109	4	43	2	312	
220.1	29	57	39	8	13	0	129	
220.2	93	60	448	-	28	3	168	
221	66	25	427	-	74	6	287	
222	240	117	391	5	152	9	290	
223.1	21	30	97	4	24	4	149	
223.2	7	11	73	-	3	3	253	
224	23	24	74	1	20	14	683	
225	2	30	74	2	5	1	119	
226	2	109	214	2	5	18	392	
227	18	19	43	3	19	2	325	
228	7	12	54	4	11	3	112	
229	6	16	39	1	9	2	204	S
230	18	23	539	-	24	42	4928	
231.1	117	155	267	-	76	8	711	B
231.2	4	15	85	2	6	9	254	
232	18	21	138	4	32	11	2165	
233	241	103	87	1	109	10	955	

In dieser Gruppe zeigten OCT und GLDH am häufigsten Enzymaktivitätszunahmen, jedoch dicht gefolgt von ALT und AP, bei denen nur einmal weniger häufig Aktivitätszunahmen gemessen wurden. In größerem Abstand folgen erst GGT, AST und SDH (Tabelle XIb).

**Tabelle XIb: Verteilung der Enzymaktivitäten bei 20
medikamentös vorbehandelten Hunden
(n = 20)**

Enzym	Kategorie I	Kategorie II	Kategorie III	Erhöhungen insgesamt
OCT	3 (15,0)	6 (30,0)	11 (55,0)	17 (85,0)
AST	15 (75,0)	4 (20,0)	1 (5,0)	5 (25,0)
ALT	4 (20,0)	9 (45,0)	7 (35,0)	16 (80,0)
SDH*	12 (85,8)	1 (7,1)	1 (7,1)	2 (14,2)
GLDH	3 (15,0)	4 (20,0)	13 (65,0)	17 (85,0)
GGT	9 (45,0)	9 (45,0)	2 (10,0)	11 (55,0)
AP	4 (20,0)	8 (40,0)	8 (40,0)	16 (80,0)

*n = 14

**Tabelle XI d: Stärke des Enzymanstiegs bei 20
medikamentös vorbehandelten Hunden**

Grad der Erhöhung	Anzahl der Erhöhungen						
	OCT	AST	ALT	SDH	GLDH	GGT	AP
bis 5fach	12	5	12	2	12	9	12
bis 10fach	1	-	3	-	1	2	2
bis 15fach	1	-	1	-	2	-	1
bis 20fach	1	-	-	-	-	-	-
bis 30fach	-	-	-	-	1	-	1
bis 40fach	2	-	-	-	-	-	-

Wie Tabelle XI d zeigt, ist die OCT hier mit 40fach erhöhten Aktivitäten in zwei Fällen das weitaus am stärksten reagierende Enzym, in einem dieser Fälle (Nr.222) war mit einem Androgen kombiniert mit einem Zytostatikum, im anderen Fall (Nr. 233) mit einem Anabolikum therapiert worden. Die GLDH reagierte hier

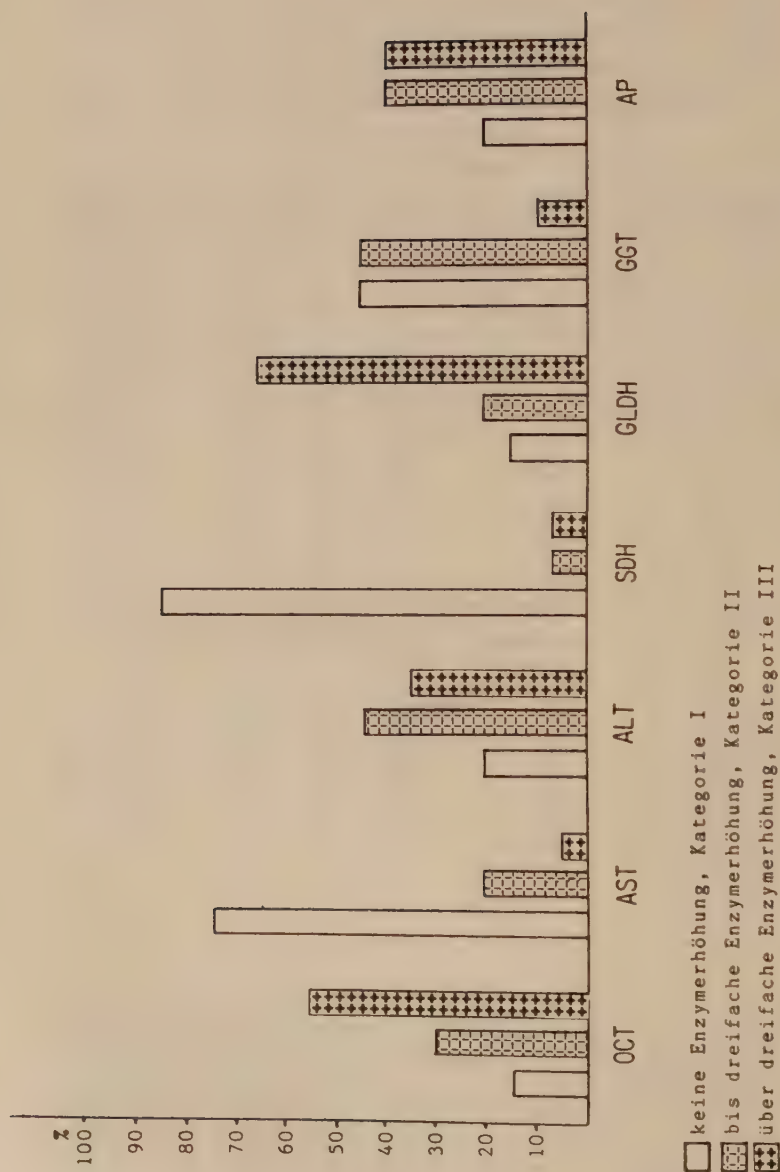


Abb. XI: Verteilung der Enzymaktivitäten bei 20 medikamentös vorbehandelten Hunden

Tafel XI : Vergleich der Enzymaktivitäten bei 20 medikamentös vorbehandelten Hunden

	OCT		SDH		AP		GGT		GLDH		ALT		
	N	E	N	E	N	E	N	E	N	E	N	E	
AST	N	2	13	9	1	3	12	8	7	2	13	3	12
	E	1	4	3	1	1	4	1	4	1	4	1	4
ALT	N	1	3	2	1	1	3	3	1	0	4		
	E	2	14	10	1	3	13	6	10	3	13		
GLDH	N	2	1	2	1	1	2	1	2				
	E	1	16	10	1	3	14	8	9				
GGT	N	2	7	6	1	4	5						
	E	1	10	6	1	0	11						
AP	N	1	3	3	1								
	E	2	14	9	1								
SDH	N	3	9										
	E	0	2										

N = im Referenzbereich
E = erhöht

wesentlich geringer, die Aktivitätsdifferenzen liegen bei 132 IU/l (Nr. 233) bzw. 88 IU/l (Nr. 222). In insgesamt acht Fällen liegen die gemessenen OCT-Aktivitäten höher als die der GLDH, wobei sechsmal Differenzen von über 20 IU/l auftreten. Dagegen ist die GLDH-Aktivität in neun Fällen höher als die OCT-Aktivität, es werden aber nur zweimal Differenzen von 10 bis 20 IU/l (Nr. 219 und 232), in den übrigen Fällen nur geringere Unterschiede von weniger als 10 IU/l beobachtet. In einem Fall (Nr. 216) ist die OCT mit 22 IU/l gemeinsam mit ALT, AP und GGT deutlich erhöht, während sich die GLDH im Normbereich befindet. Dagegen ist die GLDH einmal mit 9 IU/l gemeinsam mit der AP nur sehr geringgradig erhöht, während die OCT innerhalb des Referenzbereichs bleibt. In zwei weiteren Fällen, in denen die OCT-Aktivität im Referenzbereich liegt, befinden sich jeweils ALT und AP, einmal sogar gemeinsam mit GGT und AST, im pathologischen Bereich; diese zwei Hunde waren mit Prednisolon und Phenobarbital vorbehandelt.

Tabelle XIc: Korrelationen zwischen der OCT und den Vergleichsenzymen bei 20 medikamentös vorbehandelten Hunden

	OCT		OCT
	$r = 0.6939$		$r = 0.9414$
AST		GLDH	
	$p = < 0.001$		$p = < 0.001$
	$r = 0.2482$		$r = 0.0686$
ALT		GGT	
	$p = 0.146$		$p = 0.387$
	$r = 0.0822$		$r = 0.0698$
SDH		AP	
	$p = 0.390$		$p = 0.385$

Die höchsten OCT-Werte sind kombiniert mit den höchsten GLDH-Werten, nicht jedoch mit den Maximalwerten der anderen Enzyme. Auch sind, wie Tafel XI zeigt, OCT und GLDH am häufigsten gemeinsam erhöht, was seine Entsprechung in der signifikant hohen Korrelation zwischen OCT und GLDH findet. Eine signifikante Korrelation besteht auch zwischen OCT und AST wie Tabelle XIc zu entnehmen ist.

2.3.2.2. Aktivitäten der OCT und der Vergleichsenzyme bei Hunden mit sekundärer Hepatopathie

Unter der Fragestellung, ob bei den untersuchten Enzymen unterschiedliche Reaktionen bei primären und sekundären Leberschädigungen auftreten können, wurden aus den Krankheitsgruppen II bis X die Enzymaktivitäten aller Hunde zusammengefaßt, bei denen es als Folge der Grundkrankheit zu sekundären Leberschädigungen und damit zu Enzymaktivitätszunahmen gekommen war. Da isolierte AP- und/oder AST-Erhöhungen nicht eindeutig auf eine Leberschädigung zurückzuführen sind, wurden Tiere mit derartigen Enzymkonstellationen nicht einbezogen, auch die Verlaufsuntersuchungen wurden nicht berücksichtigt. Aufgrund der Auswahlkriterien für das gesamte Patientenkollektiv ist die Anzahl der Tiere mit sekundärer Leberschädigung mit 146 von 177 Tieren (82 %) sehr hoch, es können daher hieraus keine Rückschlüsse auf die Häufigkeit des Auftretens sekundärer Leberschädigungen bei den entsprechenden Krankheitsgruppen gezogen werden. Die bei dieser Auswahl gefundenen Werte sind in den Tabellen XII a, b, c, Abb. XII und Tafel XII aufgeführt.

**Tabelle XIIa: Verteilung der Enzymaktivitäten bei
146 Hunden mit sekundärer Hepatopathie
(Erstuntersuchungen)**

Enzym	Kategorie I	Kategorie II	Kategorie III	Erhöhungen insgesamt
OCT	36 (25)	60 (41)	50 (34)	110 (75)
AST	115 (79)	20 (14)	11 (7)	31 (21)
ALT	59 (40)	55 (38)	32 (22)	87 (60)
SDH*	90 (89)	6 (6)	5 (5)	11 (11)
GLDH	8 (6)	72 (49)	66 (45)	138 (94)
GGT	104 (72)	24 (16)	18 (12)	42 (28)
AP	41 (28)	48 (33)	57 (39)	105 (72)

*n = 101

**Tabelle XIIb: Stärke des Enzymanstiegs bei 146 Hunden
mit sekundärer Hepatopathie**

Grad der Erhöhung	Anzahl der Enzymerhöhungen (absolut/relativ)						
	OCT	AST	ALT	SDH	GLDH	GGT	AP
5fach	79/54	27/18	77/53	11/11	99/67	34/23	69/46
10fach	20/13	3/ 2	7/ 5	-	23/16	3/ 2	20/14
15fach	8/ 6	1/ 1	-	-	5/ 3	2/ 1	5/ 3
20fach		-	1/ 1	-	3/ 2	-	8/ 6
30fach	1	-	2/ 1	-	4/ 2	1	3/ 2
40fach	1	-	-	-	2/ 1	2	1
50fach	-	-	-	-	1	-	-
60fach	-	-	-	-	-	-	1
60fach	1	-	-	-	1	-	-

Interessant ist bei dieser Aufstellung die überragend empfindliche Reaktion der GLDH gegenüber der der OCT. Mit 94 % erhöhten Werten gegenüber 75 % bei der OCT reagierte die GLDH nicht nur häufiger, sondern mit

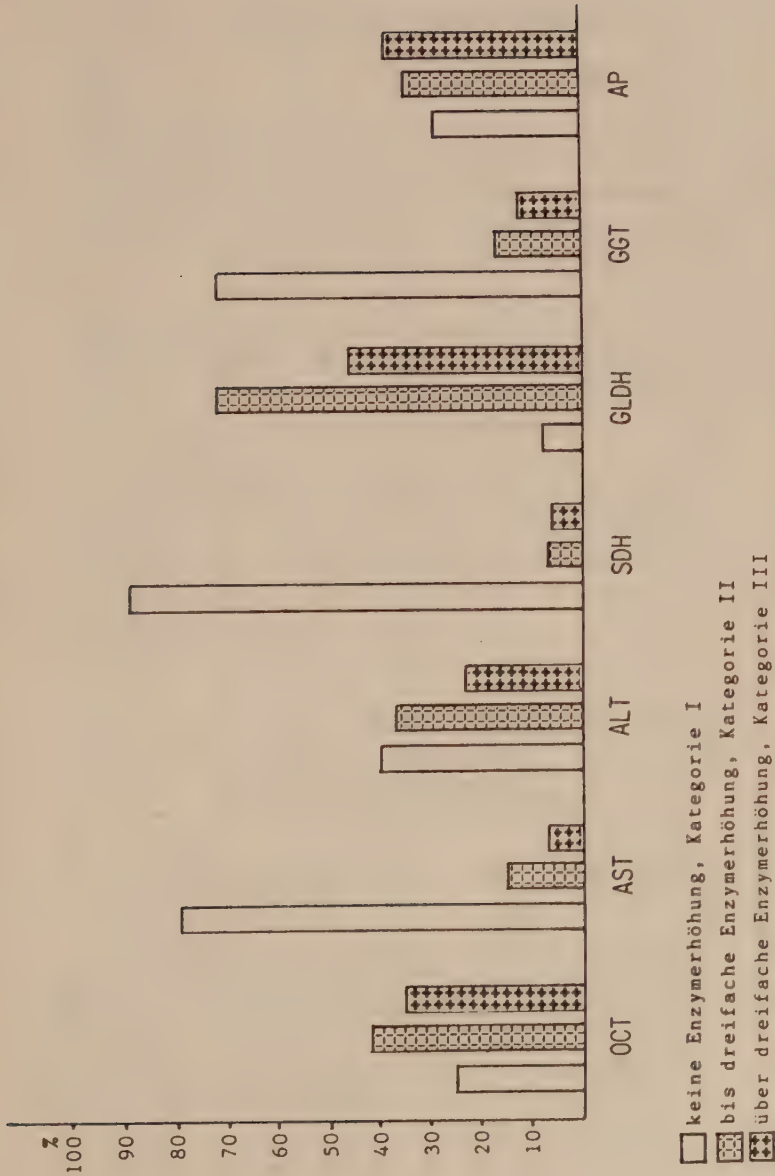


Abb. XII: Verteilung der Enzymaktivitäten bei allen Hunden mit sekundärer Hepatopathie

Tafel XII: Vergleich der Enzymaktivitäten bei 146 Hunden mit sekundärer
Hepatopathie

	OCT		SDH		AP		GGT		GLDH		ALT		
	N	E	N	E	N	E	N	E	N	E	N	E	
AST	N	30	85	75	6	38	77	83	32	7	108	53	62
	E	6	25	15	5	3	28	21	10	1	30	6	25
ALT	N	27	32	34	2	25	34	54	5	4	55		
	E	9	78	56	9	16	71	50	37	4	83		
GLDH	N	4	4	3	1	3	5	5	3				
	E	32	106	87	10	38	100	99	39				
GGT	N	31	73	63	4	39	65						
	E	5	37	27	7	2	40						
AP	N	13	28	27	0								
	E	23	82	63	11								
SDH	N	22	68										
	E	1	10										

N = im Referenzbereich
E = erhöht

achtmal über 20fach erhöhten Aktivitäten auch deutlich stärker, die OCT ist hier nur in drei Fällen so stark erhöht.

Ähnlich wie die OCT reagierte die AP, wobei falsch positive Erhöhungen bei Tieren unter einem Jahr insbesondere aus Gruppe IV hier eventuell zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben. Deutlich seltener und schwächer reagierte die ALT, während sich AST, GGT und SDH auch hier als relativ wenig empfindlich erweisen. Auffallend ist außerdem, wie Tafel XII zeigt, daß die GLDH in 21 % der Fälle erhöht ist, während die OCT-Aktivitäten im Referenzbereich liegen, umgekehrt aber die OCT nur in 2 % der Fälle ohne die GLDH erhöht ist. Entgegengesetzte Verhältnisse liegen zwischen OCT und ALT vor. Hier ist die OCT in 21 % der Fälle ohne die ALT erhöht, während die ALT nur neunmal (6 %) ohne entsprechende OCT-Reaktion pathologische Aktivitäten aufweist. Trotz dieser gegensätzlichen Reaktionen korrelieren beide Enzyme signifikant hoch mit der OCT wie Tabelle XIIc zeigt.

Tabelle XIIc: Korrelationen zwischen der OCT und den Vergleichsenzymen bei 146 Hunden mit sekundärer Hepatopathie

	OCT		OCT
	$r = 0.376$		$r = 0.659$
AST		GLDH	
	$p = < 0.001$		$p = < 0.001$
	$r = 0.653$		$r = 0.451$
ALT		GGT	
	$p = < 0.001$		$p = < 0.001$
	$r = 0.549$		$r = 0.252$
SDH		AP	
	$p = < 0.001$		$p = 0.001$

2.3.2.3. Vergleich der Aktivitäten der OCT und der Vergleichsenzyme bei primärer und sekundärer Hepatopathie

Obwohl es bei beiden Patientengruppen zu Leberschädigungen gekommen ist, erstaunt beim Vergleich doch die so unterschiedliche Enzymreaktion (Vergleiche dazu Tabellen Ib bis Ie und Tafel I). Erwartungsgemäß ist die Enzymreaktion bei den primären Hepatopathien (p. H.) durchwegs deutlich stärker als bei den sekundären Hepatopathien (s. H.). Bei den p. H. reagierten OCT, AP und ALT empfindlicher als die GLDH, während diese aber bei den s. H. mit Abstand am häufigsten erhöht ist und die OCT, dicht gefolgt von der AP, erst an zweiter Stelle steht. Bei den p. H. übertrifft die AST die GGT an Reaktivität, während dies bei den s. H. umgekehrt ist. Immer reagierte die SDH am seltensten, wobei berücksichtigt werden muß, daß sie nicht in allen Fällen bestimmt wurde. Deutliche Unterschiede sind auch bei der Stärke der Enzymerhöhungen zu verzeichnen. Hier steht bei den p. H. die OCT deutlich an erster Stelle, gefolgt von AP und ALT und erst mit weiterem Abstand an vierter Stelle von der GLDH, wogegen bei den s. H. die GLDH die Spitze bildet, es folgt die AP und an dritter Stelle erst die OCT.

Bei den p. H. ist die GLDH in keinem Fall ohne die OCT erhöht, bei den s. H. aber in 21 % der Fälle. Die ALT bleibt bei den p. H. nur dreimal im Referenzbereich bei gleichzeitiger pathologischer OCT Aktivität, bei den s. H. ist die OCT dagegen 32mal ohne die ALT erhöht.

Während bei den s. H. signifikante Korrelationen zwischen der OCT und allen Vergleichsenzymen bestehen, finden sich solche bei den p. H. nur zwischen OCT und AST, ALT sowie GLDH, wobei der Koeffizient der AST deutlich, der der GLDH geringgradig höher, der der ALT aber tiefer liegt als bei den s. H.

2.3.2.4. Aktivitäten der OCT und der Vergleichsenzyme bei allen nicht vorbehandelten kranken Hunden (n = 319)

Die Verteilung der Enzymaktivitäten aller nicht vorbehandelten erkrankten Tiere (Gruppe I bis X) mit allen Verlaufsuntersuchungen zeigen Tabelle XIIIa, Abb. XIII und Tafel XIII.

**Tabelle XIIIa: Verteilung der Enzymaktivitäten bei
allen nicht vorbehandelten kranken
Hunden (n = 319)**
(in Klammern: Anzahl in Prozent)

Enzym	Kategorie I	Kategorie II	Kategorie III	Erhöhungen insgesamt
OCT	90 (28)	99 (31)	130 (41)	229 (72)
AST	228 (71)	54 (17)	37 (12)	91 (29)
ALT	113 (35)	105 (33)	101 (32)	206 (65)
SDH*	183 (82)	23 (10)	16 (7)	39 (17)
GLDH	64 (20)	97 (30)	158 (50)	255 (80)
GGT	205 (64)	60 (19)	54 (17)	114 (36)
AP	82 (26)	82 (26)	155 (48)	237 (74)

*n = 222

Da im Patientengut die Anzahl der Tiere mit sekundärer Leberschädigung weitaus größer ist als die der Tiere, bei denen eine primäre Hepatopathie festgestellt wurde und aufgrund der erwähnten Auswahlkriterien die Zahl der kranken Hunde ohne Zeichen einer Erkrankung der Leber gering ist, zeigen sich im Gesamtmaterial ähnliche Enzymkonstellationen, wie sie bei den sekundären Hepatopathien beobachtet wurden. Am

häufigsten reagierte wieder die GLDH, an zweiter und dritter Stelle folgen AP und OCT, mit einigem Abstand dann ALT. Nur in gut einem Drittel der Fälle zeigt die GGT erhöhte Enzymaktivitäten, noch seltener AST, und nur in 17 % der Fälle war auch die SDH erhöht. Obwohl GLDH und AP am häufigsten Enzymwerte der Kategorie III erreichten, wurden die absolut höchsten Aktivitäten bei der OCT gemessen. Keines der anderen Enzyme erreichte Werte vom Über 100fachen des oberen Referenzwertes, bei der OCT wurden in neun Fällen Aktivitäten festgestellt, die zwischen dem 100- und 400fachen des oberen Referenzwertes liegen, wie Tabelle XIIIb zeigt.

Am häufigsten gemeinsam erhöht waren OCT und GLDH. Nur in 17 % aller Fälle zeigte eines dieser Enzyme pathologische Werte, während gleichzeitig das andere im physiologischen Bereich lag. Etwas weniger gute Übereinstimmung ist in der Reaktion der AP und GLDH sowie der AP und ALT festzustellen. Fast gleich häufig, in über 70 % der Fälle, reagierten auch OCT und AP sowie OCT und ALT konform. Nur in etwa 50 % der Fälle dagegen gleichen sich die Reaktionen der OCT und der AST.

Betrachtet man jedoch die Korrelationen der einzelnen Enzyme untereinander, ergibt sich ein ganz anderes Bild. Signifikante Korrelationen ($p < 0,001$) ergeben sich zwischen OCT und AST, OCT und ALT sowie OCT und GLDH, wobei der höchste Koeffizient ($r = 0,842$) zwischen OCT und AST zu finden ist. Die weiteren Werte sind Tabelle XIIIc zu entnehmen.

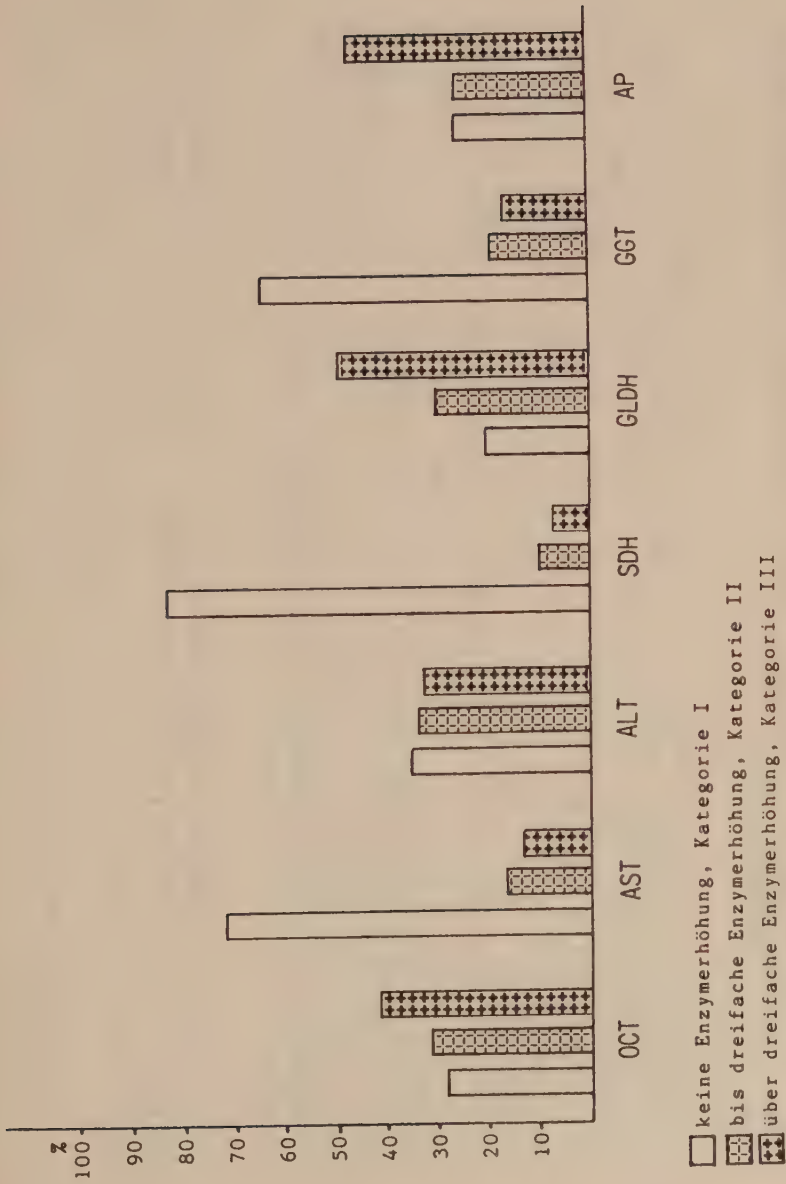


Abb. XIII: Verteilung der Enzymaktivitäten bei allen kranken Hunden (Gruppe I bis X)

Tafel XIII: Vergleich der Enzymaktivitäten bei allen nicht vorbehandelten kranken Hunden (n = 319)

	OCT		SDH		AP		GGT		GLDH		ALT		
	N	E	N	E	N	E	N	E	N	E	N	E	
AST	N	81	147	144	15	78	150	159	69	57	171	105	123
	E	9	82	39	24	4	87	46	45	7	84	8	83
ALT	N	66	47	64	3	58	55	103	10	43	70		
	E	24	182	119	36	24	182	102	104	21	185		
GLDH	N	50	14	33	2	36	28	56	8				
	E	40	215	150	37	46	209	149	106				
GGT	N	83	122	118	12	80	125						
	E	7	107	65	27	2	112						
AP	N	45	37	44	-								
	E	45	192	139	39								
SDH	N	51	132										
	E	1	38										

N = im Referenzbereich
E = erhöht

Tabelle XIIIb: Stärke des Enzymaktivitätsanstiegs bei allen nicht vorbehandelten kranken Hunden (n = 319)

Grad der Erhöhung	Anzahl der Enzymerhöhungen, absolut (relativ)						
	OCT	AST	ALT	SDH*	GLDH	GGT	AP
bis 5fach	145 (45)	68 (22)	146 (45)	38 (17)	152 (47)	82 (26)	124 (38)
bis 10fach	42 (13)	8 (3)	19 (7)	1	55 (16)	17 (7)	26 (8)
bis 20fach	29 (9)	8 (3)	26 (8)	-	29 (9)	6 (2)	25 (8)
bis 30fach	5 (1)	1	10 (3)	-	9 (3)	5 (2)	1
bis 50fach	6 (2)	2	6 (2)	-	7 (2)	4 (1)	2
bis 75fach	2	3 (1)	2	-	1	-	5 (2)
bis 100fach	1	1	2	-	1	-	-
bis 150fach	2	-	-	-	-	-	-
bis 200fach	2	-	-	-	-	-	-
bis 300fach	4	-	-	-	-	-	-
bis 400fach	1	-	-	-	-	-	-

*SDH: n = 222

Tabelle XIIIc: Korrelationen zwischen der OCT und den Vergleichsenzymen bei allen nicht vorbehandelten kranken Hunden (n = 319)

	OCT		OCT
	$r = 0.842$		$r = 0.384$
AST		GLDH	
	$p = 0.001$		$p = 0.001$
	$r = 0.740$		$r = 0.036$
ALT		GGT	
	$p = 0.001$		$p = 0.260$
	$r = 0.146$		$r = 0.047$
SDH		AP	
	$p = 0.015$		$p = 0.202$

2.3.2.5. Vergleich der OCT-Aktivitäten mit Sektions- und Biopsiebefunden

In Tabelle XIV sind die bei makroskopischer und/oder histologischer Untersuchung der Leber erhobenen Befunde in Verbindung mit den bei den entsprechenden Tieren gemessenen OCT-Aktivitäten aufgeführt.

Tabelle XIV: Vergleich der OCT-Aktivitäten mit Sektions- und Biopsiebefunden

Nr.	OCT	
Gr./Tier	IU/l	Leberbefund
I/24	1151	großflächige akute Dystrophie, massive intrahepatische Cholestase
VIII/185	254	massive Metastasenbildung
I/26	171	Lymphangiosis carcinomatosa

Tabelle XIV (Fortsetzung)

Nr.	OCT	
Gr./Tier	IU/1	Leberbefund
I/32	150	Dystrophie, multiple zentrolobuläre Nekrosen, kapillare Mikrothromben
I/19	116	metastasierendes Gallengangskarzinom mit Stauungsikterus
I/23	110	fortgeschrittene atrophische Zirrhose, hochgradige Kupferspeicherung in degenerierten Leberzellen
I/25	109	atrophische Zirrhose
I/34	84	feintropfige Leberzellverfettung, Ansammlung von Lipophagen
I/12	82	ausgedehnte Nekrosen, zum Teil eitrig, Sternzellverfettung
VII/139	80	hochgradige Leberzellverfettung
VII/133	65	Leberzellen zum Teil vakuolisiert, zum Teil mit homogenen Schollen im Zytoplasma, Glykogenspeicherung
I/18	57	herdförmige ausgeprägt schaumige bis schollige Veränderung des Leberzellzytoplasmas, Verdacht auf Glykogenspeicherung
V/118	55	geringgradige intrahepatische Cholestase, akute Stauung, regenerativer Umbau
VII/169	54	hochgradige Verfettung
XI/216	22	glykogenreiche Leberzellen, einzelne plasmazelluläre interstitielle Infiltrate
III/51	21	Stauung, mäßige Verfettung
VII/163	19	Verfettung
VIII/175	18	leukotische Infiltrate

Tabelle XIV (Fortsetzung)

Nr.	OCT	
Gr./Tier	IU/1	Leberbefund
VII/148	17	regeneratorischer Umbau mit flächiger Verfettung
III/71	17	chronische Stauungsleber
I/22	16	infiltrierendes Fibrosarkom
V/116	16	Nekrosen im Kapselbereich, lokale eitrig-einschmelzende, erheblicher regeneratorischer Umbau, Verfettung
VIII/174	15	leukotische Infiltrate
VI/121	12	regeneratorischer Umbau
I/9	11	Leberverfettung
VII/137	11	regeneratorischer Umbau
IV/95	11	zentrolobuläre Hyperämie und Verfettung, intrahepatische Cholestase
III/84	10	akute Stauung
VIII/180	10	leukotische Infiltrate
III/49	9	chronische Stauung, Hyperämie
VIII/181	9	Verfettung
X/213	9	vorwiegend periphere bis groß- tropfige Vakuolisierung, Fettzirrhose
I/27	9	intrahepatische Cholestase, trübe Schwellung
VII/151	8	starke Verfettung
I/10	8	bis großtropfige vorwiegend periphere Vakuolisierung, intrahepatische Cholestas Einzelzelluntergänge
III/57	7	Verfettung, regeneratorischer Umbau
XI/229	6	Stauungshyperämie
III/74	6	diffuse trübe Schwellung, herd- förmige Vakuolisierung, herdförmiger Leberzelluntergang
VIII/183	5	multiple Regenerate

Tabelle XIV (Fortsetzung)

Nr.	OCT	
Gr./Tier	IU/l	Leberbefund
VII/202	5	Verfettung
IV/103	4	zentrolobuläre bis kleintropfige Leberzellverfettung mit Einzelzell- nekrosen
III/62	3	Hyperämie
V/115	3	Hyperämie
VIII/179	3	Hyperämie
X/200	2	leichte Schwellung

Hohe OCT-Aktivitäten von über 100 IU/l gehen einher mit akuter Dystrophie, atrophischer Zirrhose oder massiver Metastasenbildung.

Bei OCT-Werten über 50 IU/l herrschen hochgradige Verfettung und Glykogenspeicherung vor. Leberverfettung unterschiedlichen Ausmaßes ist auch bei OCT-Aktivitäten unter 25 IU/l bis 4 IU/l der häufigste Befund.

In Bereichen über 10 IU/l werden häufig auch leukotische Infiltrate oder regeneratorscher Umbau zum Teil großen Ausmaßes beobachtet. Für OCT-Aktivitäten unter 10 IU/l sind neben Verfettung zunehmend Hyperämie durch akute oder chronische Stauung verantwortlich, Befunde, die auch bei physiologischen Enzymwerten festgestellt werden. Interessant ist, daß trotz diagnostizierter Einzelzellnekrosen bei Hund 103 der OCT-Wert im Referenzbereich liegt.

2.3.3. Vergleich der OCT-Aktivitäten gesunder mit denen kranker Hunde ohne Hepatopathie

Bei 32 kranken Hunden, bei denen weder klinisch noch labordiagnostisch eine Mitbeteiligung der Leber am Krankheitsgeschehen festzustellen war, wurde die Aktivität der OCT im Serum bestimmt. In Tabelle XV sind Mittelwert und Standardabweichung zusammen mit den entsprechenden Werten der gesunden Hunde aufgeführt.

Tabelle XV: OCT-Aktivitäten gesunder und kranker Hunde ohne Hepatopathie

Hunde	n	$\bar{x}$	SD
krank, ohne Hepatopathie	32	3,03	1,12
gesund	27	3,50	1,26

Der Mittelwert liegt bei den kranken Hunden niedriger, außerdem ist die Standardabweichung etwas geringer als bei den gesunden Tieren, so daß angenommen werden kann, daß der Referenzbereich von 6 IU/l weit genug gefaßt ist, um falsch positive Ergebnisse ausschließen zu können.

Die Gültigkeit des aufgestellten Referenzbereichs der OCT von ≤ 6 IU/l wird hierdurch bestätigt.

IV. DISKUSSION

1. Methodik der Bestimmung

Obwohl seit der Entdeckung der OCT im Jahre 1957 ihre Leberspezifität niemals in Zweifel gezogen wurde, konnte sich dieses Enzym in der Diagnostik von Hepatopathien nicht durchsetzen. Eine der Hauptursachen war offensichtlich das Fehlen einer praktikablen und rentablen Methode zu ihrer Bestimmung, worin ihr die anderen Enzyme, die schon lange mit Autoanalyzern oder zumindest mit optimierten Standardmethoden bestimmt werden konnten, weit überlegen waren. Durch die Einführung eines industriell vorgefertigten standardisierten Testkits (M. Bio) zur manuellen Bestimmung der OCT ist heute, wie die vorliegenden Ergebnisse zeigen, eine routinemäßige Untersuchung des Enzyms mit guter Präzision und Richtigkeit sowie relativ geringem zeitlichem und technischem Aufwand möglich.

Als unzureichend bezüglich der Qualität der Meßergebnisse und mit größerem technischen Aufwand behaftet hat sich dagegen die nicht standardisierte Enzymbestimmung nach CERIOTTI (M. Berg) erwiesen. Für die schwankenden und von den mit M. Bio gemessenen OCT-Aktivitäten stark abweichenden Meßergebnisse dieser Methode können mehrere Faktoren verantwortlich gemacht werden:

1.1. Puffer

Wie Untersuchungen von LORENTZ et al. (1971b) zeigen konnten, läßt die hemmende Wirkung von Phosphatpuffer auf die OCT bei M. Berg eine um ca. 33 % geringere OCT-Aktivität erwarten, als bei Verwendung von EDTA-Puffer (M. Bio). Die in den vorliegenden Untersuchungen um durchschnittlich 37 % tiefer liegenden OCT-Werte bei

M. Berg sind sicher zu einem großen Teil hierauf zurückzuführen. Bei der sehr niedrigen physiologischen Aktivität ist eine zuverlässige Messung geringer OCT-Aktivitäten besonders wichtig, eben solche sind aber unter Einwirkung eines hemmenden Puffers nicht mehr genau meßbar, während der aktivierende EDTA-Puffer noch eine Differenzierung zuläßt.

1.2. Urease-Aktivität

Die fast identischen Absorptionsmaxima von Harnstoff und Citrullin, dem Maß für die OCT-Aktivität, macht die Elimination des Harnstoffs vor Reaktionsbeginn notwendig. CERIOTTI, auf den M. Berg zurückgeht, sieht selbst als größte Fehlerquelle seiner Methode die ungenügende Zerstörung des Harnstoffs durch die Urease (CERIOTTI, 1973), was sich auch in diesen Untersuchungen bestätigt hat. Die offensichtliche Empfindlichkeit der Urease-Lösung, die zu einer sehr schnellen Abnahme ihrer Aktivität führt, machten eine Herstellung der Lösung im Eisbad sowie ein sofortiges Tieffrieren (-18°C) erforderlich. Dennoch kam es bereits vier Tage nach deren Herstellung zu so starken Extinktionszunahmen sowohl des Leerwerts als auch des Probenwertes, daß die Extinktionen nicht mehr meßbar waren. Die starke Labilität der Urease-Lösung wird in der Arbeitsanleitung nicht angegeben (BERGMEYER, 1974), jedoch von LORENTZ et al. (1972b) zumindest für die Urease-Carbamylphosphat-Lösung beschrieben. Diese ist aber möglicherweise nicht allein für die Extinktionszunahmen verantwortlich, da auch sehr harnstoffarme Seren in dieser Art reagierten, so daß nicht nur eine ungenügende Zerstörung schon vorhandenen Harnstoffs, sondern eine Zunahme von Harnstoff und/oder nicht enzymatisch gebildetem Citrullin vermutet werden muß. Hierzu berichten LARTILLOT et al. (1972), daß die Urease bei hoher Konzentration eine eigene OCT-Aktivität zeigt.

Dies kann die eigene Beobachtung, daß bei M. Berg die Extinktionen sowohl des Leerwerts als auch der Probe bei längerer Auftauzeit der Urease-Lösungen zunehmen, ebenso erklären wie die oben genannten starken Extinktionszunahmen. Die Portionsgröße der Urease-Lösungen spielt also besonders bei Tieffrierung eine nicht unmaßgebliche Rolle. Bei M. Bio sind die Quantitäten der Testlösungen immer gleich vorgegeben, und die Lösungen werden immer erst unmittelbar vor Gebrauch hergestellt, weshalb die Auswirkungen auf die gemessenen Extinktionen vernachlässigbar sind.

1.3. Zusammensetzung der Testlösungen

Eine mögliche Citrullinbildung aus Ornithin und Carbamylphosphat wie sie CERIOTTI (1973) festgestellt hat und wie sie bei M. Berg aufgrund der Zusammensetzung der Testlösungen durchaus möglich ist, kann durch eine längere Auftauzeit ebenso begünstigt werden, wie durch eine längere Lagerungszeit und sich entsprechend auf den Extinktionswert allerdings nur der Bestimmungsprobe auswirken. Da bei M. Bio die Urease als Trockensubstanz vorliegt, erst unmittelbar vor der Bestimmung in Lösung gebracht wird und nur eine ganz definierte Zeitspanne von genau zwei Minuten zusammen mit der Ornithinlösung inkubiert wird, wird auch dieser Fehler weitgehend eliminiert.

1.4. Fehler bei der Herstellung der Lösungen

Daß auch die manuelle Herstellung der Reaktionslösungen bei M. Berg zum Teil für die Schwankungen der Meßergebnisse verantwortlich ist, zeigt die relativ gute Präzision der Reihenbestimmung und der Doppelbestimmung gegenüber der ungenügenden Präzision bei der Bestimmung von Tag zu Tag, da sich nur im letzten Fall diesbezüglich Ungenauigkeiten auswirken können; bei den ersten beiden Qualitätsprüfungen wurden jeweils Reaktions-

lösungen aus einem Pool verwendet. Auch diese Fehlermöglichkeit wird bei industriell vorgefertigten Lösungen weitestgehend umgangen.

Diese verschiedenen aber entscheidenden Störfaktoren und Fehlerquellen bei M. Berg sind sicher auch bei größerem technischem und zeitlichem Aufwand kaum zu vermeiden, weshalb diese Methode zur Bestimmung der OCT-Aktivität im Serum nicht empfohlen werden kann. Zur routinemäßigen Bestimmung kann dagegen mit gutem Erfolg die standardisierte Testmethode der Firma Bio Mérieux eingesetzt werden.

2. Stabilität der OCT-Aktivität im Serum

Die von verschiedenen Untersuchern (REICHARD et al., 1958; CERIOTTI et al., 1969) mitgeteilte gute Haltbarkeit der OCT-Aktivität im Serum insbesondere bei Tiefgefrierlagerung, konnte bestätigt werden, die Angaben von DOTTA et al. (1973) dagegen wurden widerlegt. Daß bei geringen Enzymwerten von unter 4 IU/l zum Teil sehr große Schwankungen aufgetreten sind, liegt daran, daß hier Änderungen von 2 IU/l bereits als über 50prozentige Schwankungen in Erscheinung treten. Es handelt sich durchweg um Werte, die im Referenzbereich des Enzyms liegen und bei denen derartige Abweichungen toleriert werden können. Bei allen pathologischen Werten sind die Abweichungen nicht gerichtet, der Variationskoeffizient beträgt weniger als 10 %, was der geforderten Genauigkeit von Enzymbestimmungen entspricht.

Die von REICHARD et al. (1958) und SNODGRASS et al. (1969) festgestellte Abnahme der Enzymaktivität bei wiederholtem Tiefgefrieren, konnte nicht bestätigt werden. Möglicherweise muß der Auftau- und Gefriervor-

gang häufiger als einmal wiederholt werden, um sich negativ auf die Aktivität des Enzyms auszuwirken. Die Stabilität der Enzymaktivität bei Kühlschranktemperatur (4°C), wie von REICHARD et al. (1958), KULHANEK et al. (1963) und LARTILLOT et al. (1972) mitgeteilt, konnte ebenfalls nicht reproduziert werden. Interessant ist, daß sich bei einer Gesamtaktivitätsabnahme beim Probenleerwert eine geringe Extinktionszunahme, beim Bestimmungswert aber eine deutliche Extinktionsabnahme gezeigt hat. Dies ist möglicherweise einerseits auf eine spontane Citrullinbildung, andererseits aber auf eine tatsächliche Aktivitätsabnahme der OCT zurückzuführen.

Auch bei der Lagerung des Serums bei Zimmertemperatur (20°C) konnte eine Zunahme der Extinktionen sowohl des Leerwerts als auch des Bestimmungswerts und damit im Endergebnis eine scheinbar unveränderte Enzymaktivität festgestellt werden, was zwar mit den Mitteilungen von CERIOTTI (1973) übereinstimmt, jedoch kritisch betrachtet werden sollte. Die Änderungen der Extinktionswerte bei Lagerung bei 4°C und 20°C lassen erkennen, daß Einwirkungen auf die Enzymaktivität vorhanden sind, die jedoch durch die Bestimmung einer Extinktionsdifferenz maskiert werden. Derartige Beobachtungen wurden bei der Tiefgefrierlagerung nicht gemacht, so daß diese Lagerungsform als die beste angesehen werden muß. Die Enzymbestimmung, die aufgrund der Quantität der Reagenzlösungen die gleichzeitige Untersuchung mehrerer Proben zuläßt, kann bei dieser guten Stabilität der Enzymaktivität bei Tiefgefrierlagerung nicht nur qualitativ gut, sondern auch praktikabel und rentabel durchgeführt werden.

3. OCT-Aktivitäten bei gesunden Hunden

Da für den Hund ein für die angewandte Methode spezifischer Referenzbereich in der Literatur nicht angegeben wird, mußte dieser zunächst festgelegt werden. Die dabei ermittelten OCT-Aktivitäten von 2 - 6 IU/l mit einem Mittelwert von 3,7 IU/l bei gesunden Hunden, ergeben einen Referenzbereich für die OCT beim Hund von ≤ 6 IU/l, was gut mit den von NEUMANN et al. (1965) und HENRY et al. (1973) angegebenen Werten übereinstimmt, obwohl die Methoden der Bestimmung verschieden sind. LORENTZ (1972b) gibt bei fast identischer Methodik für gesunde Menschen einen Referenzbereich von 0,6 bis 4 IU/l, für Patienten ohne Leberschädigung erweitert auf 0,4 bis 10 IU/l an, wobei für die höheren Aktivitäten vor allem geringe Rechtssherzinsuffizienzen verantwortlich sein sollen. Derartige Unterschiede zwischen gesund und krank ohne Leberschädigung konnten beim Hund nicht festgestellt werden, die Werte der kranken, nicht lebergeschädigten Tiere liegen im Durchschnitt sogar etwas tiefer als die der gesunden. Da bei den Untersuchungen von LARTILLOT et al. (1972) und LORENTZ et al. (1972 b) als Kriterium für eine Leberschädigung und als Vergleichsparameter nur die Transaminasen herangezogen wurden, konnten möglicherweise OCT-Aktivitäten, die in den vorliegenden Untersuchungen bei physiologischen Transaminasen-Aktivitäten aufgrund erhöhter GLDH-Aktivitäten nicht einbezogen wurden, dort zu den nicht Leberkranken gerechnet werden. Da kein Wissenschaftler bisher mit gleicher Methode die OCT-Aktivität im Serum sowohl von Menschen als auch von Hunden bestimmt hat, sind die tatsächlichen Relationen nicht bekannt, die physiologischen Enzymaktivitäten scheinen jedoch nach diesen Ergebnissen bei Mensch und Hund ähnlich zu sein.

Der von STRANDJORD et al. (1966b) beim Menschen be-

schriebene Geschlechtsunterschied mit geringgradig höheren Aktivitäten bei Männern, wurde in gleicher Weise beim Hund festgestellt. Die Unterschiede sind jedoch nicht signifikant, so daß der Referenzbereich dadurch nicht verändert wird. Auch eine wie von LORENTZ et al. (1971b) und LARTILLOT et al. (1972) für den Menschen mitgeteilte Normalverteilung der physiologischen OCT-Aktivitäten kann aufgrund der gefundenen Werte (Skewness: 0.266; Kurtosis: 0.129) für Hunde ebenso angenommen werden, für eine endgültige Aussage müßte jedoch der Stichprobenumfang erhöht werden.

4. OCT-Aktivitäten bei kranken Hunden

Wie das Literaturstudium zeigt, übertrifft die Leberspezifität der OCT insbesondere beim Hund, bei dem über 98% der Enzymaktivität in der Leber gefunden werden, bei weitem die der in den vorliegenden Untersuchungen bestimmten Vergleichsenzyme. Untersuchungen von KRAFT et al. (1983) und FEDERHEN (1985) auf dem Gebiet der Enzymdiagnostik von Hepatopathien des Hundes haben ergeben, daß die GLDH bei dieser Spezies zur Zeit unter den Enzymen den empfindlichsten Indikator für Leberschädigungen darstellt, und die Enzymkombination ALT - GLDH - AP am besten zur Diagnostik primärer und sekundärer Hepatopathien des Hundes geeignet ist. In Fortsetzung dieser Arbeiten soll aus den vorliegenden Ergebnissen nun die Frage beantwortet werden, ob die Messung der OCT-Aktivität die diagnostische Aussage eines oder mehrerer der oben genannten Enzyme ersetzen oder aber die Aussage der Enzymkombination erweitern bzw. differenzierter gestalten kann und in welchen Fällen ihre Bestimmung zu empfehlen ist.

Betrachtet man die Enzymreaktion im Gesamtmaterial, so fällt auf, daß die OCT nach der GLDH und AP zwar nur am dritthäufigsten, aber mit 23 über 100fachen Enzym erhöhungen deutlich am stärksten reagiert. Die höchsten Enzymaktivitäten werden dabei bei den primären Hepatopathien (Gruppe I) und bei medikamentös vorbehandelten Tieren (Gruppe XI) gefunden. Bei den primären Hepatopathien zeigten OCT und AP am häufigsten pathologische Aktivitäten gefolgt von ALT und an vierter Stelle der Reaktionsskala erst von GLDH, während in allen Fällen einer sekundären Hepatopathie die GLDH der OCT sowohl in der Häufigkeit, als auch in der Stärke der Aktivitätserhöhung weit überlegen ist. Dennoch ist die OCT bei den sekundären Hepatopathien nach der GLDH und vor der AP und der ALT noch das am zweithäufigsten reagierende Enzym.

In Übereinstimmung mit KRAFT et al. (1983) konnte auch bei diesen Untersuchungen eine deutlich geringere Reaktion der AST und GGT sowohl bei primären als auch bei sekundären Hepatopathien festgestellt werden. Auch die SDH wies in allen Diagnosegruppen mit Abstand am seltensten pathologische Aktivitäten auf, wofür die etwas geringere Bestimmungsfrequenz wohl kaum verantwortlich zu machen ist.

Daher soll die Gegenüberstellung der Reaktionen der OCT und der GLDH, als dem wichtigsten Maß für die Aussagekraft der OCT, im Mittelpunkt des Interesses stehen, daneben wird aber auch das Verhalten der OCT und ALT sowie der OCT und AP vergleichend zu betrachten sein.

Bei der zusammenfassenden Darstellung der Enzymreaktionen fällt das sowohl bezüglich Häufigkeit als auch Stärke so unterschiedliche Verhalten der OCT gegenüber der GLDH auf, was zwar im Einklang steht mit den Beobachtungen von HENRY et al. (1973), aber bei der identischen Lokalisation der beiden Enzyme in den Mito-

chondrienmembranen der Leberzellen und dem dadurch bedingten identischen Pathomechanismus ihrer Aktivitätserhöhung im Blut sowie ihrer sehr ähnlichen Halbwertszeit doch erstaunt. Zur Erklärung dieses Phänomens können verschiedene Ursachen angeführt werden:

1. Unterschiedliche Verteilung der Enzyme im Leberläppchen,
2. Unterschiedliches Molekulargewicht,
3. Unterschiedlicher Gehalt der Zellen an Enzym,
4. Enzyminduktion,
5. Zeitlich unterschiedliche Schädigungs- und Reparationsvorgänge im Leberläppchen.

Vergleiche zwischen den Reaktionen der GLDH und der OCT bei den primären Hepatopathien zeigen, daß die GLDH 14mal bis zu vierfach höhere Aktivitäten als die OCT, die OCT aber 19mal bis 14fach höhere Werte als die GLDH aufweist. Die stärksten Abweichungen mit höheren OCT-Werten ergaben sich bei zwei Hunden mit Leberdystrophie (Nr. 24 und 32), zwei Hunden mit primären Hepatopathien unbekannter Genese (Nr. 21 und Nr. 2) sowie bei einem Hund mit Gallengangsabriß (Nr. 8) und einem Hund mit Leberzirrhose aufgrund einer Kupferintoxikation (Nr. 23). Entsprechend den Beobachtungen von JUNGERMANN et al. (1978) und F. W. SCHMIDT (1978) können Noxen, die vor allem die Mitochondrien der OCT-reicheren Zellen der periportal Zone des Leberläppchens (PPZ) schädigen, wie endogene und exogene, vor allem aus dem Darm resorbierte Toxine, zu einer stärkeren OCT- als GLDH-Aktivitätszunahme führen. Ein ungenügendes Sauerstoffangebot in der Leber schädigt dagegen zuerst die Mitochondrien des Läppchenzentrums (PVZ). Daraus resultiert, je nach dem ob es gleichzeitig auch zu einer Zellmembranschädigung kommt, eine isolierte oder zumindest stärkere GLDH- als OCT- und ALT-Erhöhung.

Glykogenspeicherung (Nr. 33) oder Volumenmangel infolge akuter hämorrhagischer Diarrhoe (Nr. 28) schädigen vorwiegend die GLDH-reicheren Zellen der perivenösen Zone; entsprechend wurden hier deutlich höhere GLDH-Aktivitäten gefunden. Die höheren GLDH-Werte, die bei infiltrierendem Fibrosarkom (Nr. 22), Gallengangsadenokarzinom (Nr. 31) sowie galliger Peritonitis bei posthepatischer Cholestase (Nr. 9) auftraten, weisen ebenfalls auf eine vorwiegend zentrolobuläre Schädigung hin, wie sie insbesondere für die Cholestase typisch ist.

Der im Gesamtmaterial höchste bestimmte OCT-Wert mit 313facher Erhöhung der oberen Referenzbereichsgrenze korreliert weder mit dem höchsten GLDH-Wert noch mit dem höchsten ALT-Wert. Die OCT-Aktivität ist hier 20mal höher als die GLDH-Aktivität. Bei diesem Tier (Nr. 2) wurde als Ursache der Leberschädigung eine Intoxikation vermutet. Dieser Verdacht kann durch die Angaben von CHALIFOUX (1972) und anderen erhärtet werden, die bei akuter CCl_4 -Intoxikation die mit Abstand stärksten, nämlich bis zu 400fachen Erhöhungen der OCT-Aktivität gemessen haben. Da derart hohe OCT-Aktivitäten bei spontanen Erkrankungen bisher noch nicht festgestellt wurden, fehlen entsprechende Vergleichswerte. Ein starker Anstieg der ALT 24 Stunden später bei abfallender GLDH-Aktivität läßt eine massive, besonders in der Läppchenperipherie sich auswirkende Schädigung mit umfangreicher Nekrose der Zellen vermuten, wie sie vor allem nach Intoxikationen beobachtet werden kann.

Die höchsten ALT- und GLDH-Werte mit 76- und 83fachen Erhöhungen zeigten sich zusammen mit dem zweithöchsten, einem 281fach erhöhten OCT-Wert, bei einem Hund (Nr. 8) mit galliger Peritonitis infolge Gallengangsabriß. Die gemessenen Enzymaktivitäten lassen auf umfangreiche Zellnekrosen infolge massiver Resorption toxischer Substanzen schließen, was in beiden Fällen

wohl für die hochgradigen OCT-Aktivitäten verantwortlich ist.

Daß in dieser Gruppe der maximale GLDH-Wert mit dem maximalen ALT-Wert, nicht aber mit dem maximalen OCT-Wert korreliert, könnte außerdem auf das ca. dreimal höhere Molekulargewicht der GLDH gegenüber der OCT und der ALT zurückgeführt werden. Der ALT-Wert von über 3800 IU/l bei Hund Nr. 8 zeigt eine massive Zellmembranschädigung an, bei der auch das größere GLDH-Molekül leicht ins Serum austreten kann. Gegen diese Annahme spricht nicht die Tatsache, daß GLDH-Erhöhen auch ohne ALT-Erhöhen, also bei offensichtlich intakter Zellmembran vorkommen. Hier spielen spezifische Permeabilitätsvorgänge eine Rolle, die jedoch niemals zu derart starken Aktivitätserhöhungen führen können und daher nur für geringe Aktivitätszunahmen verantwortlich sind.

In allen Fällen einer primären Hepatopathie, in denen die OCT stärker erhöht ist als die GLDH, liegen die OCT-Aktivitäten mit Werten zwischen 150 IU/l und 1876 IU/l sehr hoch, so daß der Aktivitätsunterschied sicher nicht allein durch die unterschiedliche Verteilung der Enzyme im Leberläppchen erklärt werden kann. Da im Gesamtmaterial die höchste GLDH-Aktivität nur bei 579 IU/l liegt, muß auch ein unterschiedlicher absoluter Enzymgehalt der Leber in Betracht gezogen werden. Enzymaktivitäten sind von ihrer Bestimmungsmethode abhängig, weshalb kein direkter Vergleich angestellt werden kann. Nach der Aufstellung von BOYD (1983) jedoch ergibt sich für die GLDH ein Verhältnis der Aktivität von Serum zu Lebergewebe von 1:0,26, während für die OCT ein Verhältnis von 1:60 angegeben wird, was unabhängig von der Bestimmungsmethode für einen weit höheren OCT- als GLDH-Gehalt in den Leberzellen

spricht. Diese Tatsache kann entsprechend den Untersuchungen von JUNGERMANN et al. (1978) dadurch erklärt werden, daß aus dem endogenen Aminosäurenstoffwechsel in höherem Maß NH_3 anfällt - welches unter Katalyse der OCT abgebaut wird - als intestinal resorbiert und mit Hilfe der GLDH metabolisiert wird.

Möglicherweise ist eine kompensatorische Zunahme von Mitochondrien oder eine Induktion durch NNR-Hormone, wie sie bei Ratten nach CCl_4 -Intoxikationen beobachtet wurde (MUSSER et al., 1968; CURTIS et al., 1972), auch beim Hund für die starken Enzymerhöhungen der OCT mit verantwortlich.

Die im Leberläppchen im allgemeinen von der Peripherie zum Zentrum hin voranschreitenden Reparationsvorgänge können ebenfalls zu unterschiedlichen OCT- und GLDH-Reaktionen führen und für die von HENRY et al. (1973) beschriebene schnellere Normalisierung der OCT gegenüber der GLDH verantwortlich gemacht werden. Entsprechende Befunde bei den Hunden 2, 115, 138, 149, 152, 176 und 182 finden so eine Erklärung. In den meisten Fällen jedoch reagierten OCT und GLDH im Verlauf gleich. Daß die Stärke des Enzymanstiegs der OCT mit dem Ausmaß der Schädigung korreliert, hat sich entsprechend der Untersuchungen von MORETTI et al. (1960), CERIOTTI (1973) und LITCHFIELD et al. (1974) bestätigt. Sehr hohe OCT-Werte von über 100 IU/l wurden bei histologisch nachgewiesenen Leberdystrophien (Nr. 12, 24 und 32), Zirrhosen (Nr. 23 und 25) und ausgedehnten tumorösen Prozessen (Nr. 19 und 26) festgestellt. In allen diesen Fällen reagierte die GLDH wesentlich geringer, was dafür spricht, daß bei Leberzellnekrosen Rückschlüsse auf den Umfang der Schädigung besser anhand der Aktivitätszunahme der OCT als der der GLDH gezogen werden können.

In Übereinstimmung mit NORBERG (1961), LINDBLAD et al. (1962 b), KONTINEN et al. (1967), CHALIFOUX (1972) und LITCHFIELD et al. (1974) zeigt die ALT im allgemeinen eine ähnliche Tendenz wie die OCT. Sehr hohe OCT-Werte korrelieren mit sehr hohen ALT-Werten, was auf umfangreiche Zellnekrosen schließen läßt, die sich bei der pathologisch-histologischen Untersuchung auch bestätigt haben (Nr. 12, 19 und 23). Die ähnliche Reaktion der beiden Enzyme steht auch im Einklang mit Beobachtungen von GUDER (1980), daß die ALT wie die OCT in der PPZ in höherer Konzentration vorhanden ist. Trotz der ähnlichen Reaktion der Enzyme sind ihre Aussagen verschieden. Da die ALT nur im Zytosol der Zelle lokalisiert ist, steigt ihre Aktivität schon bei geringen Schädigungen der Zellmembran wie bei geringgradigen Cholestasen (Hund 1) oder bei Noxen, die nur das Zytoplasma betreffen, wie z.B. Glykogenablagerungen (Hund 10) an. Hierbei werden jedoch die Mitochondrien nicht geschädigt und die OCT bleibt im Normbereich. Eine gemeinsame starke Aktivitätszunahme der beiden Enzyme, wie sie bei Leberdystrophie, Leberzirrhose und Intoxikationen zu beobachten sind, spricht für eine Nekrose von Leberzellen. Auch im Vergleich zur ALT reagiert die OCT häufig mit stärkeren und in manchen Fällen (Nr. 2 und 21) mit frühzeitigeren Reaktionen, was von zahlreichen Untersuchern in gleicher Weise festgestellt wurde. Die Beobachtungen sprechen wiederum für die sehr hohe Enzymkonzentration der OCT in der Zelle, legen aber auch die Vermutung nahe, daß die Mitochondrienmembran gegenüber bestimmten Noxen empfindlicher ist als die Zellmembran und früher geschädigt wird, wofür auch in beiden Fällen die ebenso frühzeitige Reaktion der bilokulären AST spricht.

Wie auch aus der Literatur ersichtlich, ist die Reaktion der AP von der Reaktion der OCT sehr verschieden, was

zum einen durch die unterschiedliche Lokalisation der Enzyme, zum anderen durch den verschiedenartigen Pathomechanismus der Enzymaktivitätserhöhung erklärt werden kann. LITCHFIELD et al. (1974) finden bei akuten CCl_4 -Intoxikationen nur geringe AP-Erhöhen, was in Einklang steht mit nur geringen AP-Erhöhen gegenüber starken OCT-Aktivitätszunahmen bei toxischer Leberdystrophie (Nr. 23, 24 und 32). Die höchsten AP-Aktivitäten sind gepaart mit sehr niedrigen OCT-Werten (Hund Nr. 9), was aber nach Mitteilung von JONSON et al. (1963) durch die sehr unterschiedlichen Halbwertszeiten zu erklären ist. Daß in diesem Fall vor dem Entstehen der galligen Peritonitis eine extrahepatische Cholestase und folglich eine Induktion der AP bestanden hat, ist anzunehmen. In zwei Fällen einer gesicherten intrahepatischen Cholestase (Nr. 10, 12) ist im ersten Fall die OCT - vermutlich schon wieder - im Normbereich, die AP - noch - deutlich erhöht mit fallender Tendenz, im zweiten Fall die OCT fallend bei steigender AP, was ebenfalls für die unterschiedlichen Halbwertszeiten spricht und die Angaben von JONSON et al. (1963), daß die OCT früher ansteigt und früher wieder abfällt, bestätigt.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß bei primären Hepatopathien durch die Bestimmung der OCT in Kombination mit GLDH, ALT und AP die Aussage bezüglich Ausmaß der Schädigung, Lokalisation im Leberläppchen und Angriffspunkt in der Zelle eine weitere Differenzierung erfährt. Obwohl sowohl zwischen OCT und GLDH als auch zwischen OCT und ALT signifikant hohe Korrelationen gefunden wurden, vermag die OCT die Aussage keines der beiden Enzyme zu ersetzen.

Sekundäre Hepatopathien treten, wie die Ergebnisse zeigen, bei verschiedenen Krankheiten auf. Die OCT-

Aktivitäten liegen hier allgemein deutlich niedriger als bei den primären Hepatopathien. Die höchsten Werte mit bis zu 65facher Aktivitätserhöhung wurden in Gruppe VII (Erkrankungen endokriner Drüsen) und in Gruppe VIII (Neoplasien) gefunden.

Die geringsten Enzymreaktionen wurden in Gruppe II (Erkrankungen der Haut) festgestellt. Hier ist die OCT zweimal erhöht, in einem Fall (Nr. 26) sind gleichzeitig auch ALT, GLDH und AP erhöht. Da es sich in beiden Fällen um schon sehr lange bestehende Hauterkrankungen mit Juckreiz handelte, ist eine Vorbehandlung mit Corticosteroid-Präparaten, die für die Enzymaktivitätszunahmen verantwortlich gemacht werden können, nicht auszuschließen. Eine Schädigung der Leber ist, wie auch die Untersuchungen von FEDERHEN (1985) zeigen, als Folge einer Hauterkrankung per se unwahrscheinlich.

Die stärksten Unterschiede zwischen der Reaktion der OCT und der GLDH zeigen sich bei den sekundären Hepatopathien in den Krankheitsgruppen III (Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems), IV (Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes) und VI (Erkrankungen der Nieren und Harnwege). Herzinsuffizienzen mit Stauung in die Leber sowie Volumenmangelsymptome, wie sie besonders häufig bei hämorrhagischen Enteritiden vor allem nach Parvovirusinfektionen gesehen werden, führen zu vermindertem Sauerstoffangebot in der Leber. Entsprechend den Mitteilungen von JUNGERMANN et al. (1968) und F.W. SCHMIDT (1972) werden hierdurch vor allem und zuerst die GLDH-reicheren Mitochondrien der perivenösen Zone (PVZ) im Leberläppchen geschädigt, was zwangsläufig zu stärkeren GLDH- als OCT-Aktivitätszunahmen führt und die vorliegenden höheren GLDH-Aktivitäten erklären kann. Da auch die Zahl der Mitochondrien in der PVZ größer ist, ist hier eine Potenzierung der Enzymreaktion möglich, was die in einigen Fällen sehr deutlichen Unterschiede

der Enzymaktivitäten von bis zu 55 IU/l verursachen kann.

Daß die Mitochondrien gegenüber O_2 -Mangel besonders empfindlich sind, beweist die deutlich stärkere und häufigere Reaktion der OCT gegenüber der ALT in den Gruppen III und IV.

Anders als bei akuten Enteritiden kommen Leberschädigungen bei chronischen Enteropathien vor allem durch aus dem Colon resorbierte Bakterientoxine oder durch Nahrungsallergene zustande, die via Portalvene zur Leber gelangen und dort besonders in der PPZ zu Schädigungen führen. Dies erklärt die stärkere Reaktion der OCT gegenüber der GLDH bei einem Hund mit chronischer Enteropathie (Nr. 111) und einem Hund mit chronischer Pankreasinsuffizienz (Nr. 120).

Im Verlauf akuter Pankreatitiden (Gruppe V) kommt es offensichtlich sehr häufig zu einer sekundären Schädigung der Leber. Pankreasenzyme, besonders Trypsin, gelangen über die Portalvene vermehrt in die Leber, wo sie zu Gewebsschädigungen führen. Durch aus dem Pankreas freigesetzte vasoaktive Substanzen, die zu Mikrozirkulationstörungen führen, wird deren Verweildauer noch erhöht und die schädigende Wirkung verstärkt, was die für Zellnekrosen sprechenden heftigen Reaktionen der OCT, GLDH, ALT und AP bei den Hunden mit akuter Pankreatitis erklärt.

Die geringe Mitreaktion der Leber bei den Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Gruppe VI) entspricht den Beobachtungen von FEDERHEN (1985). Interessant ist die mit Abstand stärkste Reaktion der GLDH, die in fünf von sechs Fällen einer chronischen Nephropathie Aktivitätszunahmen zeigt. Störungen im Elektrolythaushalt mit dadurch verursachten Kreislaufstörungen sowie die Azidose

schädigen vor allem das Läppchenzentrum wie auch die Zellmembranen und erklären den GLDH-Anstieg sowie die geringen OCT- und die höheren ALT-Werte. Die starke Reaktion der AP bei Hund 124 hat möglicherweise eine extrahepatische Ursache, da ein Phosphatgehalt von 16 mg/dl auf ossäre Reaktionen zurückgeführt werden kann (sekundärer renaler Hyperparathyreoidismus).

Bei Erkrankungen endokriner Drüsen (Gruppe VII) wurden sehr oft Mitreaktionen von Seiten der Leber beobachtet, wobei Erhöhungen der GLDH, OCT und AP am häufigsten auftraten.

Hypercorticismus führt unter anderem zu einer Umverteilung des Glykogens im Körper, wobei große Mengen in den Leberzellen gespeichert werden und dort zu intrazellulären Stoffwechselstörungen führen. Entsprechend den Untersuchungen von MC LEAN et al. (1964) hat die Nebenniere möglicherweise auch beim Hund einen Einfluß auf die Aktivität der OCT im Sinne einer Induktion. Da die GLDH und die ALT ebenfalls einer Induktion unterliegen, wäre sowohl die ähnliche Reaktion dieser Enzyme wie auch die allgemein schwächere Reaktion bei Diabetes mellitus erklärbar. Da Glykogen primär zentrolobulär gespeichert wird, werden die stärkeren Aktivitätszunahmen der GLDH auch hier verständlich.

Unter dem klinischen Bild des Diabetes mellitus kommt es aufgrund der Fehlsteuerung des Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsels zur fettigen Degeneration und letztlich Nekrose von Leberzellen, was durch die Sektionsbefunde der Hunde 163, 166 und 169 bestätigt werden konnte. Die Verfettung ist häufig vor allem im Läppchenzentrum nachweisbar, was auch hier der stärkeren GLDH- als OCT Aktivitätserhöhung entspricht. Daß es nicht primär zu Membranschädigungen, sondern zu einer intrazellulären Schädigung aufgrund der Stoff-

wechselstörung kommt, verdeutlicht die geringe ALT-Reaktion und die deutliche AP-Reaktion, die hier mikrosomalen Zellstrukturen entstammt.

In der Gruppe der Neoplasien (VIII) wurden die höchsten Aktivitäten der OCT bei einem Hund mit einem multipel auftretenden mesenchymalen Tumor festgestellt. Bindegewebszubildungen gehen in der Leber vor allem von den perilobulären Septen aus und können zu Drucknekrosen in ihrer Umgebung führen, was die 3fach höhere OCT- als GLDH-Aktivität erklären kann.

Der stärkere GLDH-Aktivitätsanstieg dagegen auf 579 IU/l bei Hund 185 kann mit einer Kreislaufinsuffizienz bei hochgradigem Hydrothorax zusammenhängen, die gleichzeitig mit der offensichtlich sehr schnell voranschreitenden Metastasierung aufgetreten war. In beiden Fällen liegen die OCT-Aktivitäten um ein vielfaches höher, als die, die CARPER et al. (1968) bei Lebermetastasen von Hunden mitteilen.

Die Sektionen, die bei den Hunden mit Leukose durchgeführt wurden, ließen in allen Fällen leukotische Infiltrationen in der Leber erkennen, die aber nicht regelmäßig und dann auch nur zu relativ geringen Aktivitätszunahmen der OCT geführt hatten. Dies entspricht den Befunden von BROWN et al. (1959), die beim Menschen bei Leukämie auch nur in 80 % der Fälle geringe Enzymanstiege beobachteten. Die auffallend starke Reaktion der AP steht im Einklang mit den Mitteilungen von KRAFT (1978), daß dieses Enzym häufig bei tumorösen Prozessen in der Leber ansteigt.

In der Gruppe der Intoxikationen (IX) reagierte die OCT von allen Enzymen mit Abstand am stärksten. Dies ist darauf zurückzuführen, daß die meisten Gifte wie Organophosphate, Cumarin und andere per oral aufgenommen werden und via Pfortader zur Leber transportiert

werden, wo sie zuerst in der Läppchenperipherie nach Aufnahme in die Zelle zur Schädigung führen. In drei Fällen einer Organophosphat-Intoxikation sind außer der OCT auch ALT, AST, GLDH und AP erhöht, was einerseits sicher auf die direkte Toxinwirkung, andererseits aber auch auf die entstehende Hypoxie zurückzuführen ist.

Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten mit gleicher Diagnose ist es in Gruppe X (verschiedene Erkrankungen) kaum möglich, allgemein gültige Aussagen zu machen. Auffallend sind immerhin die OCT-Aktivitätszunahmen bei Leishmaniose (Nr. 211) und Babesiose (Nr. 204), was der Erregervermehrung in der Leber mit entsprechender Parenchymschädigung zuzuschreiben ist. Der Sektionsbefund "Fettzirrhose" bei Hund 213 bestätigt, daß es als Folge der hämolytischen Anämie zu degenerativer Verfettung der Leber gekommen ist, was den erhöhten Enzymwerten auch der GLDH, ALT und AP entspricht. Ähnliche Verhältnisse können auch bei Hund 212 angenommen werden, wobei hier die GLDH möglicherweise schon frühzeitiger abgefallen ist.

Die isolierten Erhöhungen der GLDH und der AP bei den Hunden mit Pyometra (207), chronischer Peritonitis (200) und Nocardiose (209) lassen auf eine Schädigung von Zellorganellen vor allem im Bereich der PVZ schließen, die einerseits durch Erregertoxine, andererseits aber auch wieder durch einen Herz-Kreislauf-bedingten hepatozellulären Sauerstoffmangel verursacht sein kann. Die erhöhten Enzymwerte der AST, ALT und AP bei Pleuritis sprechen für Läsionen in den Zellmembranen ohne daß die Mitochondrien in Mitleidenschaft gezogen sind.

Medikamente können unterschiedliche Wirkung auf die Leber und ihre Fermentsysteme haben, wie aus den Aufstellungen von MÜTING (1982) und REMMER (1983) hervor-

geht. Barbiturate, Phenylbutazon, Sexualhormone und Zytostatika z. B. induzieren die Fermentsysteme der Biotransformation, damit sie über Oxidations- und Glukuronidierungsreaktionen ausscheidungsfähig gemacht werden können.

Corticosteroide dagegen erhöhen den Stoffwechsel der Leberzellen mit dem Ziel einer gesteigerten Gluconeogenese, wofür u.a. glucoplastische Aminosäuren das Substrat bilden, an deren Umwandlung AST, ALT, GLDH und OCT beteiligt sind. Gleichzeitig soll eine erhöhte Permeabilität der Membranen einen besseren Stoffaustausch ermöglichen; dabei können auch die in größerer Menge gebildeten Enzyme leichter ins Blut austreten.

Neben der gesteigerten Synthese einerseits, können andererseits bei der Metabolisierung von Fremdstoffen, wie z.B. von Medikamenten, reaktive Zwischenstufen entstehen, die ebenso wie eine vermehrte Speicherung von Intermediärprodukten, wie Glykogen oder Triglyceride, den Stoffwechsel der Zelle derart beeinträchtigen, daß es zur Nekrose der Zelle mit entsprechendem Enzymaustritt kommt.

Welcher Pathomechanismus nun im Einzelfall für die Enzymerhöhung verantwortlich ist, kann erst bei der histologischen Untersuchung des Gewebes festgestellt werden; bei Hund 231 waren z. B. Nekrosen zu sehen. Die höchsten OCT-Aktivitäten zeigten sich nach Applikation von Androgenen, wobei zusätzlich im einen Fall (Hund 222) ein Zytostatikum, im anderen Fall (Hund 233) ein Corticosteroid verabreicht worden waren. Die Aktivitäten der ALT, GLDH und AP waren in diesen Fällen wesentlich geringer erhöht. Diese auch von REICHARD et al. (1960, 1962a, b) und MORETTI et al. (1963, 1964a) festgestellte besonders empfindliche Reaktion der OCT, kann mit dem physiologischerweise sehr hohen Enzymgehalt in der Zelle in Verbindung mit dem relativ

geringen Molekulargewicht erklärt werden, spricht aber auch für die Induzierbarkeit dieses Enzyms.

Da es sich bei den Tieren dieser Gruppe um Patienten handelt, bei denen es möglicherweise aufgrund einer sekundären Leberschädigung infolge der Grundkrankheit gleichzeitig auch zu Enzymveränderungen gekommen ist, sind Aussagen über eine medikamentös verursachte Reaktion der Enzyme nur sehr bedingt möglich. Festzustellen ist jedoch, daß durch entsprechende Pharmaka die Enzymprofile verändert werden können, was bei der diagnostischen Auswertung beachtet werden muß.

Abschließend kann nun die eingangs gestellte Frage folgendermaßen beantwortet werden:

Die OCT kann keines der zur Primärdiagnose von Hepatopathien empfohlenen Enzyme ALT, GLDH oder AP ersetzen, vermag aber deren Aussage in entscheidender und gegenüber von AST, SDH und GGT unterschiedlicher Weise zu differenzieren:

1. In Verbindung mit der GLDH kann der Angriffspunkt einer Noxe im Leberläppchen genau lokalisiert werden, höhere OCT- als GLDH-Aktivitäten sprechen für eine peripher angreifende Schädigung wie z. B. eine Intoxikation.
2. In Verbindung mit der ALT kann der Angriffspunkt in der Leberzelle lokalisiert werden, höhere OCT- als ALT-Aktivitäten sprechen für eine vorrangige Schädigung der Mitochondrien.
3. In Verbindung mit ALT und GLDH kann die Auswirkung der Schädigung erkannt werden, hohe OCT- und ALT-Aktivitäten sprechen für Zellnekrosen, GLDH-Erhöhen bei physiologischen OCT- und ALT-Aktivitäten sprechen für eine in den meisten Fällen durch Sauerstoffmangel bedingte alleinige Schädigung der zentrolobulären Mitochondrien.

4. In Verbindung mit der AP kann vor allem anhand von Verlaufsuntersuchungen über den Zeitpunkt der Erkrankung eine Aussage gemacht werden, tiefe OCT-Werte bei fallenden AP-Aktivitäten sprechen für einen länger zurückliegenden Erkrankungsbeginn, steigende OCT-Werte bei noch niedrigen AP-Aktivitäten für ein akutes Stadium.
5. In Verbindung mit der GLDH kann anhand von Verlaufskontrollen auf Beendigung der Schädigung und beginnende Reparationsvorgänge geschlossen werden. Hierbei fällt die OCT früher auf Normalwerte als die GLDH, die noch länger mäßig erhöht sein kann.

Nicht als Screening Methode, aber zur Differenzierung der Aussagen von ALT, GLDH und AP bei akuten und chronischen Hepatopathien des Hundes ist die Bestimmung der OCT sehr gut geeignet.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Die diagnostische Aussagekraft der ORNITHIN-CARBAMYL-TRANSFERASE (OCT) bei Hepatopathien des Hundes wurde anhand von 319 Serumproben untersucht.

Zur Bestimmung der OCT-Aktivität im Serum wurde ein industriell vorgefertigtes standardisiertes Testkitverfahren angewandt, das sich im Vergleich zu einem zweiten Untersuchungsverfahren mit manuell hergestellten Testlösungen als wesentlich zuverlässiger erwiesen hatte.

Bei der Prüfung der Enzymaktivitätsänderung im Serum unter verschiedenen Lagerungsbedingungen zeigte sich eine sehr gute Haltbarkeit der Aktivität bei Tiefgefrierlagerung (-20°C).

Die OCT-Aktivitäten im Serum von 27 gesunden Hunden lagen mit einem Mittelwert von 3,7 IU/l in einem Bereich von 2 - 6 IU/l. Für die klinische Diagnostik wurde ein methodenspezifischer "Normalbereich" von

$$N(OCT) \leq 6 \text{ IU/l}$$

aufgestellt.

Bei 233 spontan erkrankten Hunden wurde die Aktivität der OCT im Vergleich zu den Enzymen AST, ALT, SDH, GLDH, GGT und AP gemessen. Die Tiere wurden nach Ätiologie, Lokalisation oder Symptomatik der Erkrankung in 11 Gruppen eingeteilt:

- Gruppe I: Primäre Hepatopathien
- Gruppe II: Erkrankungen der Haut
- Gruppe III: Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems
- Gruppe IV: Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes
- Gruppe V: Erkrankungen des exokrinen Pankreas
- Gruppe VI: Erkrankungen der Nieren und Harnwege
- Gruppe VII: Erkrankungen endokriner Drüsen
- Gruppe VIII: Neoplasien
- Gruppe IX: Intoxikationen
- Gruppe X: Sonstige Erkrankungen
- Gruppe XI: Medikamentös vorbehandelte Hunde

In der Gruppe der primären Hepatopathien (I) zeigten OCT und AP in 94 % der Fälle und damit am häufigsten erhöhte Aktivitäten, an dritter und vierter Stelle der Häufigkeit folgten ALT und GLDH, während bei AST, GGT und SDH wesentlich seltener pathologische Aktivitäten festgestellt wurden. Mit neun über 100fachen Aktivi-

tätszunahmen reagierte die OCT mit Abstand am stärksten. Die höchsten Enzymwerte wurden bei einem Hund mit Intoxikationsverdacht (1876 IU/l) und einem Hund mit galliger Peritonitis infolge Gallengangsruptur (1686 IU/l) gemessen. Sehr hohe Aktivitäten von über 100 IU/l wurden bei Tieren mit toxischer Leberdystrophie, atrophischer Zirrhose und Leptospirose beobachtet. Bei den Tieren der Gruppe II - X traten in unterschiedlichem Ausmaß sekundäre Hepatopathien auf. Hier lagen die Aktivitäten der OCT deutlich tiefer als bei den primären Leberschädigungen. Die GLDH reagierte mit 94 % pathologischer Aktivitäten mit Abstand häufiger und auch stärker als die OCT, die sich aber gegenüber der ALT und der AP als empfindlicher erwies. Die Reaktion der AST, SDH, und GGT war auch hier wenig sensibel. Die höchsten OCT-Aktivitäten mit über 15fachen Erhöhungen wurden bei Hypercorticismus, primären Lebertumoren und Lebermetastasen festgestellt.

Ein Vergleich der OCT-Aktivitäten mit Biopsie- und Autopsiebefunden konnte eine gute Korrelation zwischen OCT-Wert und Ausmaß der Schädigung aufzeigen.

Zur Differenzierung von Lokalisation, Ausmaß und Verlauf vor allem primärer Hepatopathien des Hundes erwies sich die Bestimmung der OCT in Kombination mit ALT, GLDH und AP als sehr gut geeignet.

S U M M A R Y

Ornithine Carbamyl Transferase for diagnosing hepatopathies in the dog

The diagnostic value of Ornithine Carbamyl Transferase (OCT) in hepatopathies of the dog was investigated in 319 serum samples.

The serum OCT activity was determined using an industrially pre-prepared standardized test kit. This method proved a great deal more dependable than a second method in which the test solutions were prepared by hand.

The change in serum enzyme activity was examined under various storage conditions. A very good stability of enzyme activity was found with deep-freeze storage (-20°C).

The serum OCT activity in 27 healthy dogs averaged 3.7 IU/l (range 2 - 6). For clinical diagnostic purposes, a specifically for this method "normal range"

$$N \text{ (OCT)} \leq 6 \text{ IU/l}$$

was determined.

The serum OCT activity was measured in 233 sick dogs and compared to the serum activity of AST, ALT, SDH, GLDH, GGT und AP. The animals were divided into 11 groups according to etiology, localization or disease symptoms:

- Group I: primary hepatopathies .
- Group II: skin diseases
- Group III: diseases of the cardiovascular system
- Group IV: diseases of the gastrointestinal tract
- Group V: exocrine pancreatic diseases
- Group VI: diseases of the kidney and bladder
- Group VII: endocrine diseases
- Group VIII: neoplasms
- Group IX: intoxications
- Group X: other diseases
- Group XI: pretreated dogs

In the groups of primary hepatopathies, OCT and AP with 94 % showed an increase in activity most often. ALT and GLDH followed in the frequency of occurrence, whereas the pathologic activities of AST, GGT and SDH occurred to a much lesser extent.

Nine times, OCT showed the strongest reaction with an over 100fold increase in activity. The highest enzyme values were found in a dog with a suspected intoxication (1876 IU/l) and another with peritonitis caused by rupture of the bile duct (1686 IU/l). Very high activities over 100 IU/l were observed in animals with toxic liver dystrophy, atrophic cirrhosis and leptospirosis. Secondary hepatopathies were found to a varying extent in animals in groups II - X. S-OCT activity here was clearly lower than in the primary hepatopathies. GLDH (94% pathological activity) reacted more often and stronger than OCT. However, OCT proved to be more sensitive than ALT and AP. The highest OCT activities, with an over 15fold increase were found with hypercorticismus, primary liver tumors and liver metastases.

A comparison of OCT activities with biopsie and autopsy findings showed a good correlation between the OCT value and the extent of damage found.

The determination of OCT together with ALT, GLDH and AP proved suitable for the differentiation of localization, extent and course of especially primary hepatopathies of the dog.

IV. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

ALLEN, J. G.; FRAYNE, R. F.:

Plasma ornithine carbamyl transferase and liver injury
in ovine lupinosis

Australian Veterinary Journal; 53; 2; 107 (1977)

ANDERSON, P. H.:

The rate of clearance of four serumenzymes.

Zentralblatt für Vet.med. A. 28, 9/10; 808 - 811
(1981)

ASADA, M.; GALAMDOS, J. T.:

Sorbitol dehydrogenase and hepatocellular injury:
an experimental and clinical study.

Gastroenterology 44, 578 - 587 (1963)

BAETZ, A. L.; MENGELING, W. L.:

Blood constituent changes in fasted swine.

Am. J. Vet. Res. 32, 1491 - 1499 (1971)

BAETZ, Ph. D.; PEARSON, .:

Blood constituent changes in fasted ponies.

Amer. J. Vet. Pes. 33, 10; 1941 - 1946 (1972)

BERGMEYER, U.:

Methoden der enzymatischen Analyse

Hrsg. U. Bergmeyer, Bd. I, 3. Aufl.

Verlag Chemie, Weinheim

BÖLLING, W.:

Untersuchungen über die Aktivität der OCT im Serum
gesunder und kranker Rinder.

Vet. med. Diss., Hannover (1972)

BOYD, J. W.:

The mechanismus relating to increases in Plasma
Enzymes and Isoenzymes in Diseases of Animals.
Vet. Clin. Path. 12, 2; 9 - 24 (1983)

BROWN, R. W.; GRISOLIA, S.:

Estimation of OCT-aktivität in serum
J. Lab. Clin. Med. 53; 799 - 800 (1958)

BROWN, A. W.; GRISOLIA, S.:

OCT in serum.
J. Lab. Clin. Med. 54; 617 - 620 (1959)

BROWN, T.; BROWN, H.; LANSKY, L.; HUG, G.:
Carnitine acetyltransferase and Ornithine
Transcarbamylase in liver of Reye's syndrome.
New Engl. J. Med., 291; 797 - 798 (1974)

BUDDECKE, E.:

Grundriß der Biochemie
De Gruyter, Berlin-New York, 5. Auflage (1977)

BURNETT, G. H.; COHEN, P. P.:

Study of carbamyl phosphate-ornithine
transcarbamylase.
J. Biol. Chem. 229; 337 - 345 (1957)

CAMPBELL, A. G. M.; ROSENBERG, L. E.;

SNODGRASS, P. J.; NUZUM, C. T.:
OCT deficiency
New Engl. J. Med. 288; 2 - 12 (1973)

CARPER, H. A.; ROESLER, A. R.:

A sensitive method for the Determination of
Serum OCT in domestic animals.
Am. J. Vet. Clin. Path. 2; 15 - 20 (1968)

CARRUTHERS, J. S.; STEINER, J. W.:

Experimental extrahepatic biliary obstruction fine structural changes of liver cell mitochondria.

Gastroenterology 42; 419 - 429 (1962)

CATHELINEAU, L.; SAUDUBRAY, J. M.; POLONOWSKY, C.:

OCT: The effects of pH on the kinetics of a mutant human enzyme.

Clin Chim. acta. 41; 305 - 312 (1972)

CERIOTTI, G.:

VIIth Int. Congr. Clin. Chem.

Geneve, 8, 13, Abstr. 344 (1969)

CERIOTTI, G.:

Quad. Sclavo Diagn. 6; 166 (1970)

CERIOTTI, G.:

Optimal conditions for ornithine carbamyl transferase Determination: a simple micromethod without deproteinization.

Clin. Chim. Acta 47, 1; 97 - 105 (1973)

CERIOTTI, G.:

Ornithin-Carbamyl-Transferase

in: Bergmeyer, H. U.: Methoden der enzymatischen Analyse, Bd. I, 3. Aufl.

Verlag Chemie, Weinheim (1974)

CERIOTTI, G.; GAZZANIGA, A.:

A sensitive method for serum OCT determination.

Clin. Chim. Acta 14, 57 - 62 (1966)

CERIOTTI, G.; GAZZANIGA, A.:

Accelerated micro and ultramicro procedure for
OCT-Determination.

Clin. Chim. Acta 16; 436 - 439 (1967)

CERIOTTI, G.; LOLLIS, B.; DE NADAI FRANK, A.:

Automatic determination of OCT

Clin. Chim. Acta 33; 69 - 73 (1971a)

CERIOTTI, G.; SPANDRIO, L.:

A spectrophotometric method for determination of urea.

Clin. Chim. Acta 8; 295 - 299 (1963)

CERIOTTI, G.; SPANDRIO, L.:

Catalytic Acceleration of the Urea-Diacetylmonoxime-
Phenazone Reaction and its Application to automatic
analysis.

Clin. Chim. Acta 11; 519 - 522 (1965)

CERIOTTI, G.; ZOTTI, S.; BONINI, P. A.:

Il Valore della determinazione dell OCT sierica e della
clearance della BSP nella diagnosi di laboratorio
delle epatopatie croniche.

Quad. Sclavo Diagn. clin. Lab. 7; 1192 -1212 (1971b)

CHALIFOUX, A.:

L'activité sérique de l'OCT lors d'hépatopathies
canines expérimentales.

Can. J. Comp. Med. 34; 289 ff (1970)

CHALIFOUX, A.:

Enzymes sériques pour le diagnostic des hépatopathies
canines.

Informations vétérinaires, 14; 1, 1 - 207 (1972)

COLLDAHL, H.:

A study of serum enzymes from periods of respiratory insufficiency, esp. asthma and emphysem.

Acta med. Scand. 166; 399 - 400 (1960)

CONOLLY, W. B.; BELZER, F. O.; DUNPHY, J. E.:

Studies in obstructive jaundice

Gut 10; 623 - 627 (1969)

CORNELIUS, C. E.; BISHOP, J.; SWITZER, J.:

Serum and tissue transaminase activities in domestic animals.

Cornell Vet. 49; 116 - 126 (1959)

CORNELIUS, C. E.:

Liver function

in: "Clinical biochemistry of domestic animals"

Hrsg. J.J. Kaneko und C.E. Cornelius, 2^{ed} Vol. 1,

New York Acad. Press, 161 - 230 (1971)

COTTIER, H.:

Bemerkungen zu den Erkrankungen der Leber.

In: Handbuch der ärztlichen Fortbildung, I. 711 - 743,

Springer-Verlag, Berlin (1980)

CURTIS, S. J.; MORITZ, M.; SNODGRASS, P. J.:

Serum enzymes derived from liver cell fractions.

I. The response to carbon tetrachloride intoxication in rats.

Gastroenterology, 62; 84 - 92 (1972)

CYSEWSKI, S.J.; PIERR, A. C.; ENGSTROM, C. W.;

RICHARD, J. L.; DOUGHERTY, R. W.; THURSTON, J. R.:

Clinical pathologic features of acute aflatoxicosis of swine.

Amer. J. Vet. Res., 29, 1577 - 1560 (1968)

DALE, J; RUNDE, I.:

Liver cell affection in myocardial infarction

Acta med. scand. 180, 671 - 676 (1966)

DE DUVE, C; WATTIAUX, R.; BAUDHUIN, P.:

Distribution of enzymes between subcellular fractions in animal tissues.

Advances Enzym., 24, 291 - 358 (1962)

DEMANGE, G.; BALLAN, P.; MORETTI u.a.:

Dosage de l'OCT du sérum: Une methode simple et sensible.

Presse méd., 70, 1032 - 1034 (1962)

DESHMUKH, D.R.; REMINGTON, P.L.:

OCT in Reyes Syndrome

Biochemical Medicine 32; 379 - 386 (1984)

DOTTA, U; ABATE, O.:

La Determinazione della Ornitina-Carbamil-Transferasi nei bovini e nei cani: Valori normali e rilievi preliminari in soggetti portatori di lesioni epatiche. Nuova Veterinaria; 49, 1; 14 - 25 (1973)

ERBERSDOBLER, H.:

Aminosäuren und Proteine.

In: Scheunert, A. und A. Trautmann: Lehrbuch der Veterinärphysiologie. 6. Aufl., 241 - 268;

Verlag Paul Parey Berlin - Hamburg (1976)

FAGIOLO, U.; FARINI, R.; PANZETTA, G.;

NACCARATO, R.:

Quad. Sclavo Diagn. 6; 210 - 218 (1970)

FEDERHEN, C.:

5'-Nucleotidase und Leucinarylamidase in der
Diagnostik von Lebererkrankungen des Hundes
Vet. med. Diss., München, (1985)

FORD, E. J. H.:

Changes in the activity of OCT in the serum of
cattle and sheep with hepatic lesions.
J. Comp. Pathol. 75, 299 - 308 (1965)

FORD, E. J. H.; RITCHIE, H. E.; THORPE, E.:

Serum changes following the feeding of ragwort
(Senecio jacobea) to calves.
J. Comp. Pathol. 78, 207 - 218 (1968)

FORTH, W. (Hrsg.):

Allgemeine und spezielle Pharmakologie und
Toxikologie. 3. Auflage
Bibliographisches Institut, Mannheim - Wien -
Zürich (1980)

FREEDLAND, R. A.; KRAMER, J. W.:

Use of serum enzymes as aids to diagnosis.
Advanc. vet. Sci. comp. Med. 14, 61 - 103 (1970)

GERLACH, U.:

Pathologischer Übertritt von Sorbitdehydrogenase
ins Blut bei Lebererkrankungen
Klin. Wschr. 35; 1144 -1145 (1957)

GERLACH, U.; SCHÜRMEYER, E.:

Enzymaktivität im Gewebe bei experimentellen
Nierenschädigungen
Z. ges. exp. Med. 132; 413 -417 (1960)

GIRARD, M. L.; ROUSSELET, F.; KOCH, M.:
La détermination de l'OCT sérique par voie
automatique. Etude et technique
Ann. Biol. Clin. 21; 557 - 572 (1963)

GOLDBERG, D. M.; WATTS, C.:
Serum enzyme changes as evidence of liver
reaction to oral alcohol.
Gastroenterology, 49; 256 - 261 (1965)

GRISOLIA, S.; COHEN, P. P.:
Study of Citrulline Synthesis with soluble enzyme
preparations.
J. Biol. Chem. 191; 189 - 193 (1951)

GRISOLIA, S.; COHEN, P. P.:
Catalytic role of carbamyl-glutamat in
Citrullin-Synthesis.
J. Biol. Chem. 198; 561 - 571 (1952)

GRISOLIA, S.; COHEN, P. P.
Catalytic rôle of glutamate Derivatives in
Citrullin Biosynthesis.
J. Biol. Chem. 204; 753 - 757 (1953)

GUDER, W. G.:
Modell Lebererkrankungen.
In: "Zusammenarbeit von Klinik und klinischer
Chemie, Validität klinisch-chemischer Befunde".
Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie,
Merk-Symposium 1979, 84 - 112,
Springer-Verlag Berlin (1980)

HALLBERG, D.; JONSON, G.; REICHARD, H.:
SAP, Transaminases and OCT in biliary obstruction.
Preliminary report on experience in the dog.
Acta Chir. Scand. 120; 251 - 257 (1960)

HANSEN, M. A.:
An outbreak of toxic liver injury in ruminants.
Clinical observations and results of some hepatic
tests in cattle and sheep.
Nord. Vet. Med. 16; 323 - 342 (1964)

HEALY, P. J.:
S-OCT-activity in sheep and cattle.
Clin. Chim. Acta 22; 603 - 609 (1968)

HENRY, M. C.; MARLOW, M.:
Serum enzymes in hepatotoxicity induced by
chloroethylcyclohexyl nitrosourea and
arabinofuranosyl-6-mercaptopurine.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 24; 250 - 255 (1973)

HOE, C. M.; O'SHEA, J. D.:
The correlation of biochemistry and histopathology in
liver disease in the dog.
Vet. Rec. 77; 1164 - 1171 (1965)

HOE, C. M.; WILKINSON, E. F.:
Liver function, a review.
Aust. vet. J. 49; 3, 163 - 169 (1973)

HOLTENIUS, P; JACOBSON, S. O.:
OCT in ruminants
Cornell Vet. 56; 187 - 195 (1966)

JAKSCH, W.:

Diagnose und Therapie von Leberkrankheiten bei
Kleintieren

Wien. tierärztl. Mschr. 61; 5, 127 - 138 (1974)

JONES, M. E.; SPECTOR, L.; LIPMANN, P.:

Carbamylphosphat, the donor in enzymatic
citrullin synthesis

J. Am. Chem. Soc. 77; 819 - 820 (819 - 820)

JONSON, G.; REICHARD, H.:

Ornithine carbamyl transferase activity in blood plasma
in partial obstruction of the common bile duct

Acta chir. scand. 126; 123 - 132 (1963)

JOSEPH. R. L.; BALDWIN, E.; WATTS, D. C.:

Studies on carbamoyl phosphate-ornithine carbamoyl-
transferase from ox liver

Biochem. J. 87; 409 - 416 (1963)

JUNGERMANN, K; SASSE, D.:

Heterogeneity of liver parenchymal cells

Trends in Biochem. Sciences 3; 198 - 202 (1978)

JUOKSLAHTI, T; LINDBERG, P. u.a.:

Organ distribution of some clinical important enzymes
in mink

Acta vet. scand. 21; 3, 347 - 353 (1980)

KELLER, P.:

Enzymaktivitäten bei kleinen Haus- und Laboratoriums-
tieren: Organanalysen, Plasmaspiegel und intrazelluläre
Verteilung

Kleintierpraxis 24; 51 - 68 (1979)

KNOLL, L.:

Die Serumaktivitäten der GOT, GPT und SDH beim Hund
unter experimenteller Lithocholsäurecholestase
Vet. Med. Diss., München (1982)

KONTINNEN, A.:

Simple method for the determination of ornithine trans-
carbamylase activity in Serum

Clin. Chim. acta 18; 147 - 150 (1967)

KONTINNEN, A; HUPLI, V.; SALMENKIVI, K.:

The Diganosis of hepatobiliary diseases by serum
enzymes analyses

Acta med. scand. 189, 529 - 535 (1971)

KRAFT, W.:

Zur Diagnostik von Erkrankungen der Leber

Collegium veterinarium 1978, S. 55

Hrsg. Schlütersche Verlagsanstalt Hannover

KRAFT, W.:

Lebererkrankungen bei Hund und Katze

Referateband, 27. Jahrestagung DVG, WSAVA

München, 102 - 122 (1981)

KRAFT, W; DÜRR, U. M.:

Kompodium der klinischen Laboratoriumsdiagnostik

bei Hund, Katze und Pferd,

2. Auflage, Schaper-Verlag Hannover (1981)

KRAFT, W.; GHERMAI, A. K.; WINZINGER, H.; KNOLL, L.:

Vergleich der Serumaktivitäten von AST, ALT, GLDH, AP,
GGT in der Diagnostik von Lebererkrankungen des Hundes

Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 96; 421 - 431 (1983)

KRAWCZYNSKA, H.; WALAJTYS, E.:

Activity of OCT in the blood serum of children
with rheumatic diseases

Clin. Chim. Acta 13; 147 - 150 (1966)

KREBS, H. A.; HENSELEIT, K.:

Untersuchung über die Harnstoffbildung im Tierkörper
Zeitschr. physiol. Chem. 210; 33 - 66 (1932)

KREBS, H. A.; EGGLESTON, L. V.; KNIVETT, V. A.:

Arsenolysis and Phosphorolysis of Citrullin
in Mammalian liver

Biochem. J. 59, 185 - 193 (1955)

KRIEGER-HUBER, S.:

Leberdiagnostik beim Hund

Prakt. Tierarzt 7, 413 - 415 (1975)

KULHANEK, V.; MADEROVA, V.; SINDELROVA, K.;

VOJTISKOVA, V.:

Modified determination of OCT activity in biological
material

Clin. Chim. Acta 8; 579 - 585 (1963)

KULHANEK, V.; VOJTISKOVA, V.:

On the determination of OCT-activity

Clin. chim. Acta 9; 95 - 96 (1964)

KYLIN, B.; REICHARD, H. u.a.:

Hepatotoxicity of inhaled Trichloroethylene, Tetra-
chloroethylene and Chloroform, Single Exposure

Acta Pharmacol. Toxicol. 20; 16 - 26 (1963)

LARTILLOT, S.; VOGEL, Ch.:

Dosage de l'OCT sérique

Peuilliets de Biologie 13; 59 - 65 (1972)

LETTOW, E.:

Lebererkrankungen beim Hund (1)

Untersuchungsmethoden

Tierärztl. Prax. 2; 321 - 343 (1974)

LINDBLAD, G.; PERSSON, F.:

Transaminase and transferase activities in blood
plasma and tissues in dogs

Acta vet. scand. 3; 367 - 377 (1962 a)

LINDBLAD, G.; PERSSON, F.:

Transaminase and transferase activities in blood plasma
of dogs with experimentally produced H.c.c.

Acta vet. scand. 3; 378 - 390 (1962b)

LIPPI, U.; VILLA, A.; PAVAN, R.

Quad. Sclavo Diagn. 6; 178 (1970)

LITCHFIELD, M. H.; GARTLAND, C. J.:

Plasma enzyme activity and hepatocellular changes
in the Beagle dog after single or repeated
administration of carbon tetrachloride

Toxicol. and Appl. pharmacol. 30, 1;

117 - 128 (1974)

LORENTZ, K.; KOCH, H.:

Bestimmung von OCT mittels FEARON-Reaktion;

I. Mitteilung: Citrullinbestimmung

Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 9; 215 - 219 (1971a)

LORENTZ, K.; WRABETZ, W.:

Bestimmung der OCT mittels FEARON-Reaktion,

II. Mitteilung: Enzymbestimmung

Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 9; 220 - 223 (1971b)

MC COMB, R. B.; BOWERS, G. N.; POSEN, S.:

Alkaline Phosphatase

Plenum Press New York (1979)

MC LEAN, P.; ROSSI, F.:

Changes in the Activities of Urea-Cycle Enzymes
after the Administration of Carbon Tetrachloride
Biochem. J. 91, 261 - 270 (1964)

MICHEL, R. L.; WHITEHAIR, C. K.; KEAHEY, K. K.:

Dietary hepatic necrosis associated with selenium-
vitamin E deficiency in swine

J. Am. Vet. Med. Ass. 155, 50 - 59 (1969)

MIZUTANI, A.:

Cytochemical demonstration of ornithine carbamoyl-
transferase activity in liver mitochondria of rat and
mouse

J. Histochem. Cytochem. 16, 172 - 180 (1968)

MOORE, F. M. L.:

A micromethod for the routine estimation of serum OCT-
activity

Clin. Chim Acta 15, 103 - 106 (1967)

MOORE, W. E.:

Laboratory examinations

Veterinary Gastroenterology

by N. ANDERSON, Lea and Febiger,

Philadelphia (1980)

MORETTI, G.; STAEFFEN, J.; DEMANGE, G.; BALLAN, P.;
GACON, J.:

L'activité OCT du sérum. Son intérêt clinique en
pathologie hépatobiliaire

La presse médicale 68, 1177 - 1179 (1960)

MORETTI, G. F.; STAEFFEN, J.; BALLAN, P.; DEMANGE, G.:

Une expression spécifique de la cytolysé hépatique:

L'activité ornithin-carbamyl-transférase du sérum
(OCT-S).

Rev. int. Hépat. 11, 545 - 557 (1961)

MORETTI, G. F.; MAHON, R.; STAEFFEN, J. u. a.:

Supériorité du dosage de l'OCT du Sérum

Ann. Biol. Clin. 21, 573 - 582 (1963)

MORETTI, G. F.; STAEFFEN, J. u.a.:

L'OCT du sérum en pathologie hépato-biliaire

Presse Med. 72, 325 - 328 (1964 a)

MORETTI, G. F.; STAEFFEN, J.; BALLAN, P.:

La nécrose parenchymateuse au cours de

la cirrhose alcoolique du foie

Presse Med. 72, 3109 - 3112 (1964 b)

MORITZ, M. D.; SNODGRASS, Ph. J.:

Serum enzymes derived from liver cell fractions.

Responses to bile duct ligation in rats

Gastroenterology 62, 1; 93 - 100 (1972)

MÜTING, D.:

Leberschäden durch Arzneimittel

Med. Mo. Pharm. 5, 8, 249 - 250 (1982)

MULLEN, P. A.:

The diagnosis of liver dysfunction in farm animals
The veterinary record 23, 330 - 334 (1976)

MUSSER, A. W.; ORTIGOZA, C.; VAZQUEZ, M.;
RIDDICK, J.;

Correlation of serum enzymes and morphologic
alterations of the liver
Amer. J. Clin. Pathol. 46, 82 - 88 (1966)

MUSSER, A. W.; SPOONER, G. H.:

S-OCT levels and hepatocellular damage in rats
treated with CCl_4
Arch. Pathol. 86, 606 - 609 (1968)

NEGRI, S.; CIUARDI, F.; TENCONI, L.; MASSARI, N.;
PROCACCIA, S.:

L'ornithin-carbamil-transferasi serica in patologia
epatica
Min. Med. 60, 171 - 173 (1969)

NEUBACHER, M.:

Untersuchungen über den Wert der Serum Ornithin
Carbanyl Transferase (=SOCT) zum Nachweis von
Leberschäden beim Rind
Wiener Tierärztl. Mschr. 60, Heft 4; 149 (1973)

NEUMANN, U.; SVOBODQUA, Z.; SINDELAMOVA, K.:

OCT in blood serum of horses, cattle, pigs and dogs
Vet. Med. Praha. 38, 425 - 430 (1965)

NORBERG, B.:

Serum enzyme studies in some icteric conditions
Clin. chim. Acta 6, 264 - 271 (1961)

NOWAK, St.:

Serum OCT-Activity in liver diseases

Pol. Tyg. Lek. 16, 1441 - 1445 (1961)

OHSHITA, M.; TAKEDA, H.; KAMIYAMA, Y.;

OZAWA, K.; HONJO, I.:

A direct method for the estimation of OCT activity
in serum

Clin. Chim. Acta 67, 145 - 152 (1976)

ORSTADIUS, K.; WRETLIND, B.; NORDSTRÖM, G.;

LANNEK, N.:

Plasma-transaminase and transferase activities
in pigs affected with muscular and liver dystrophy

Zbl. Vet. Med. 6, 971 - 980 (1959)

PATHAK, K. M. L.:

Serum levels of GOT, GPT and OCT in goats
infected with cysticercus tenuicollis

Vet. Parasitol. 8, 1; 95 - 97 (1981)

PERSIJN, J. P.; SLIK VAN DER, W.:

A new method for the determination of Gamma-glutamyl-
transferase in serum

J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 14, 421 - 427 (1976)

POPPER, H.; SCHAFFNER, :

Die Leber, Struktur und Funktion

Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1961)

RAPPAPORT, A. M.:

Betrachtungen zur Pathophysiologie der Leberstruktur

Klin. Wschr. 38, 12; 561 - 577 (1960)

RATNER, S.; PETRACK, B

Biosynthesis of Urea

J. Biol. Chem. 200; 161 - 174 (1953)

REICHARD, H.:

A new specific liver test. Determination of
ornithine carbamyl transferase in human serum

Scand. J. Clin. and Lab. Invest. 9, 103 - 104 (1957a)

REICHARD, H.:

Determination of OCT with microdiffusion technique

Scand. J. Clin. Lab. Invest. 9, 311 - 312 (1957b)

REICHARD, H.:

Ornithine carbamyl transferase in dog serum on intra-
venous injection of enzyme, choledochus ligation and
carbon tetrachloride poisoning

J. Lab. and Clin. Med. 53, 417 - 425 (1959)

REICHARD, H.:

OCT activity in human tissue homogenates (IV)

J. Lab. Clin. Med. 56, 218 - 221 (1960)

REICHARD, H.:

S-OCT Activity in normal Individuals

Enzmol. Biol. and Clin. 1, 47 - 60 (1961a)

REICHARD, H.:

OCT-activity in human serum in disease of liver
and the biliary system

J. Lab. Clin. Med. 57, 78 - 87 (1961b)

REICHARD, H.:

Studies on OCT activity in blood serum

Acta med. scand. 172, Suppl. 390 (1962a)

REICHARD, H.:

Serum OCT-activity in man. A highly specific
test of liver on biliary tract involvement

Observations on 695 patients

Acta med. scand. 172, 723 - 738 (1962b)

REICHARD, H.:

Determination of OCT in Serum, a rapid method

J. Lab. and Clin. Med. 63, 6; 1061 - 1964 (1964)

REICHARD, H.; REICHARD, P.:

Determination of OCT in serum

J. Lab. and Clin. Med. 52, 709 - 717 (1958)

REICHARD, H.; WIKQUIST, N.; YLLNER, S.:

Chlorofom Anaesthesia in Obstetrics. Its effect on
Serum activity of OCT, GOT and GPT (VI)

Acta Obst. et Gynec. Scandinav. 120, 251 - 257 (1960)

REICHARD, H.; JONSON, G.; NORMELL, L.:

Increased biliary pressure and serum OCT

activity in man. An experimental study

Enzymol. biol. clin. 1, 159 - 169 (1962)

REICHARD, P.:

OCT from Rat liver

Acta chem. scandinav. 11, 523 - 536 (1957)

REIFER, I.; KLECZKOWSKI, K.:

Enzymatische und nichtenzymatische

Citrullinsynthese

Z. Naturforsch. 156, 431 - 433 (1960)

REITH, A.; BARNARD, T.; ROHR, H. P.:

Sterology of cellular reaction patterns

Crit. Revs. Tox. 4, 219 - 269 (1967)

REMMER, H.:

Ursachen von Leberschädigungen durch Arzneimittel
Med. Mo. Pharm. 6, 4; 99 - 107 (1983)

REYE, R. D. K.; MORGAN, G.; BARAL, J.:

Acute encephalopathy and fatty visceral
degeneration in childhood
Lancet 2, 749 (1963)

RICO, A.-G.; BRAUN, J.-P.; BENARD, P.;

SAUTETT, J.-Y.:

Activites enzymatiques seriques en semiologie
biochimique. L'Ornithine-Carbamyl-Transferase
du chien.

Animal de Compagnie; 11, 5; 453 - 456 (1976)

RONEUS, O.:

Serum levels of GOT, GPT and OCT in swine
infected with ascaris suum

Acta vet. Scand. 7; Suppl. 16 (1966)

RUNDE, I.; DALE, J.:

Serum enzymes in acute tachycardia (without myocardial
infarction)

Acta med. scand. 179, 535 - 541 (1966)

SCHALL, W. D.:

Laboratory diagnosis of Hepatic disease

Vet. Clin. North Am. 6 (4), 679 - 686 (1976)

SCHIMKE, R. T.:

Adaptive characteristics of urea cycle enzymes
in the rat

J. biol. Chem. 237, 459 - 468 (1962)

SCHMID, M.:

Leber

In: Klinische Pathophysiologie,

Hrsg. W. Siegenthaler, 5. Aufl.; 920 - 953

Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1982)

SCHMIDT, F. W.:

Rationale for the Use of Enzyme Determinations
in the Diagnosis of Liver Disease

In: Evaluation of liver function,

ed. by L. M. Demers and L. M. Shaw; 51 - 77,

Urban und Schwarzenberg, Baltimore-Munich (1978)

SCHMIDT, F. W.; SCHMIDT, E.; CHEMNITZ, G.:

Krankheiten der Leber

Klinik der Gegenwart, Band VII, E. 377 - 421 (1984)

SHANK, R. E.; MORRISON, G.; CHENG, G. H.;

KARL, I.; SCHWARTZ, R.:

Cell heterogeneity within the hepatic lobule:
quantitative histochemistry

J. Histochem. Cytochem. 7, 237 - 239 (1959)

SHAW, L. M.:

Molecular properties of Gamma-GT

In: Evaluation of Liver Function,

ed. by L. M. Demers and L. M. Shaw,

Urban und Schwarzenberg, Baltimore-Munich (1978)

SHULL, R. M.; HORNBuckle, W.:

Diagnostic Use of Serum-Gamma GT in canine
liver disease

Am. J. Vet. Res. 40 (9), 1321 - 1324 (1979)

SIEGENTHALER, W. (Hrsg.):

Klinische Pathophysiologie, 5. Aufl.

Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, (1982)

SINDELAROVA, K; NEUMANN, V.; SVOBODOVA, Z.:

Rozdeleni ornitin carbamyltransferazy v
nekterych organech a tkanich skotu a slepic

Shornik VSZ.V.Brne, Spisy Fak. Vet. 13,

117 - 123 (1965)

SNODGRASS, P. J.:

The effects of pH on the Kinetics of human liver OCT
Biochemistry 7, 3047 - 3051 (1968)

SNODGRASS, P. J.; PARRY, D. J.:

The Kinetics of serum OCT

J. Lab. Clin. Med. 73, 940 - 950 (1969)

SPÖRRI, H.:

Physiologie der Leber

In: A. Scheunert u. A. Trautmann, Lehrbuch der
Veterinärphysiologie, 6. Aufl., 388 - 402,
Verlag Paul Parey, Berlin - Hamburg, (1976)

STRANDJORD, P. E.; CLAYSON, K. J.:

An automatic method for the determination
of OCT activity

J. Lab. Clin. Med. 67, 154 - 170 (1966a)

STRANDJORD, P. E.; CLAYSON, K. J.:

Diagnostic enzymology. With particular reference to
heart and liver

Postgrad. Med. 39 (3), A 60 - A 82 (1966b)

STROMBECK, D. R.:

Liver: Normal structure and function

In: Small Animal Gastroenterology;

Stonegate Publ. Davis, Californien (1979)

SZASZ, G.; PERSIJN, J. P.:

New substrates for measuring Gamma-glutamyl-trans-peptidase activity

Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 12, 228 (1974)

TEGERIS, A. S.; SMALLEY, H. E.; EARL, F. L.;

CURTIS, J. M.:

OCT as a liver function test. Comparative studies in the dog, swine and man

Toxicol. appl. Pharmacol. 14, 54 - 66 (1969)

THALER, M. M.:

Role of OCT in Reye's syndrom

N. Engl. J. Med. 291, 797 (1974a)

THALER, M. M.:

Reye's syndrom due to a novel proteintolerant variant of OCT deficiency

Lancet 2, 438 - 440 (1974b)

THEURER, D.:

Leber- und Gallenwegserkrankungen;

II. Biochemische Untersuchungen

In: Leber- und Gallenwegserkrankungen

Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1972)

THORPE, E.; GOPINATH, C.; JONES, R. S.;

FORD, E. J. H.:

The effect of chloroform on the liver and the activity of serum enzymes in the horse

J. Path. 97, 241 - 251 (1969)

TREACHER, R. J.; COLLIS, K. A.:

The effect of protein intake on the activities of liver specific enzymes in the plasma of dairy cows

Res. in Vet. Sci. 22; 1; 101 - 104; (1977)

VAN VLEET, I. F.; ALBERTS, I. O.:

Evaluation of liver function tests and liver biopsy in experimental carbon tetrachloride intoxication and extrahepatic bile duct obstruction in the dog

Am. J. Vet. Res. 29, 11; 2119 - 2131 (1968)

WIESNER, I. S.; RAWNLEY, H. M.; BROOKS, F. P.

SENIOR, J.:

Sorbitoldehydrogenase in the diagnosis of liver disease

New series 10, 147 - 151 (1965)

WILSON, G. D. A.; HARVEY; SNOOK:

A review of factors affecting blood Biochemistry in the pig

Br. vet. J. 128, 596 - 610 (1972)

WRETLIND, B.; ORSTADIUS, K.; LINDBERG, P.:

Transaminase and transferase activities in blood plasma and in tissues of normal pigs

Zbl. Vet. Med. 6, 963 - 970 (1959)

WÜST, H.; SCHÖN, H.:

Untersuchungen über die SDH des Serums und ihre Bedeutung für die Leberdiagnostik;

II. Klinischer Teil

Klin. Wschr. 39, 280 - 284 (1961)

ZAPF, P. W.:

A semi-automated method for S-OCT

Clin. Chim. Acta 32, 451 - 455 (1971)

DANKSAGUNG

Herrn Professor Dr. Wilfried Kraft danke ich herzlich für die Überlassung des Themas, für seine wissenschaftliche Anleitung und die jederzeit freundlich gewährte Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Allen Mitarbeitern der I. Medizinischen Tierklinik und des Institutes für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie im Fachbereich Tiermedizin danke ich für die Mithilfe bei der Gewinnung und Verarbeitung der Serumproben, wobei ich vor allem Frau E. Weschta und Frau P. Koblowsky für die Unterstützung bei den Laborarbeiten sehr dankbar bin.

Besonders danken möchte ich Frau A. Utner für die bereitwillige Übernahme der Schreibarbeiten.

Mein Dank gilt nicht zuletzt Herrn Professor Dr. Osterkorn für die statistische Auswertung der Ergebnisse.

LEBENS LAUF

Elisabeth Lohss

Geboren am 9. April 1954 in Stuttgart

Eltern: Dipl.-Ing. Heinz Lohss und Susanne Lohss,
geborene Eberhardt

Schul Ausbildung:

1961 - 1965 Grundschule in Stuttgart

1965 - 1973 Hölderlin-Gymnasium in Stuttgart

Mai 1973 Abitur

Berufsausbildung:

SS 1974 - SS 1978 Studium an der Staatlichen
Hochschule für Musik und Darstellende
Kunst in Stuttgart, Studiengang
Musikerziehung

Februar 1979 Abschlußprüfung

WS 1978 - WS 1984 Studium der Tiermedizin an
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität in
München

16. März 1984 Tierärztliche Prüfung

29. Juni 1984 Approbation

Derzeitige Tätigkeit:

seit 1. April 1985 wissenschaftliche Hilfs-
kraft an der I. Medizinischen Tier-
klinik der Ludwig-Maximilians-
Universität in München

